

Estudo Termoquímico Experimental e Computacional de Derivados da Pirimidina

Tiago Luís Pereira Galvão

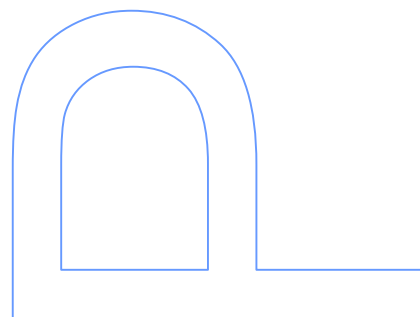
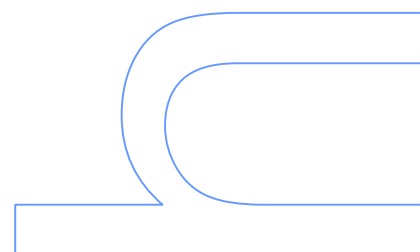
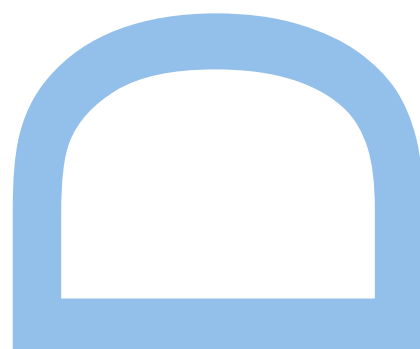
3º Ciclo de Estudos em Química
Departamento de Química e Bioquímica
2013

Orientador

Manuel Aníbal Varejão Ribeiro da Silva
Professor Catedrático do Departamento de Química e Bioquímica da
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.

Coorientador

Maria das Dores Melo da Cruz Ribeiro da Silva
Professora Associada do Departamento de Química e Bioquímica da
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.



Aos meus pais

Em memória do Professor Manuel A. V. Ribeiro da Silva

Resumo

Neste trabalho realizou-se o estudo termoquímico de vinte e três derivados da pirimidina substituídos com grupos amina, cloro, hidroxilo, mercapto, metilo, metoxilo, trifluorometilo e um derivado da piridina substituído com o grupo mercapto.

Recorrendo à calorimetria de combustão de bomba, determinou-se, para cada um dos compostos, a energia mássica de combustão padrão ($p^\circ = 0.1 \text{ MPa}$), a partir da qual se calculou a entalpia molar de formação padrão, no estado condensado, à temperatura de referência de 298.15 K. Somando a respetiva entalpia molar de vaporização ou sublimação padrão de cada composto, à mesma temperatura de referência, obtida a partir de resultados determinados por efusão de Knudsen ou microcalorimetria Calvet, foi possível calcular a entalpia molar de formação padrão, no estado gasoso. Este parâmetro foi relacionado com diferentes propriedades calculadas recorrendo à química computacional e interpretado em termos da estrutura, aromaticidade, pontes de hidrogénio ou tautomerismo de cada molécula.

Quanto aos parâmetros termodinâmicos relativos a transições de fase, obtidos através de efusão de Knudsen, microcalorimetria Calvet e calorimetria diferencial de varrimento, foram interpretados em termos de interações não-covalentes e da organização das moléculas.

Palavras-chave: Termoquímica; Derivados da Pirimidina; Aromaticidade; Pontes de Hidrogénio; Tautomerismo; Interações Não-Covalentes.

Abstract

In this work, the thermochemical properties were determined for twenty three pyrimidine derivatives substituted with the amino, chloro, hydroxyl, mercapto, methoxyl, trifluoromethyl and one pyridine derivative substituted with the mercapto group.

Using static bomb combustion calorimetry was possible to measure the standard massic energy of combustion, of each compound, which allowed to derive the standard ($p^\circ = 0.1 \text{ MPa}$) molar enthalpy of formation, in the condensed phase, at $T = 298.15 \text{ K}$. Using the standard molar enthalpy of vaporization or sublimation, of each compound, at the same reference temperature, obtained from results determined by Knudsen effusion or Calvet microcalorimetry, was possible to derive the standard molar enthalpy of formation, in the gaseous phase. This parameter was correlated with different properties obtained by computational chemistry and interpreted in terms of structure, aromaticity, hydrogen bonds and tautomerism.

The phase transition thermodynamic properties, obtained from Knudsen effusion, Calvet microcalorimetry and differential scanning calorimetry results, were interpreted in terms of the non-covalent interactions and the organization of the molecules.

Keywords: Thermochemistry; Pyrimidine Derivatives; Aromaticity; Hydrogen Bonds; Tautomerism; Non-Covalent Interactions.

Agradecimentos

Aos meus pais e avós, por todo o amor e educação.

Ao Professor Doutor Manuel A. V. Ribeiro da Silva, meu orientador, por todos os ensinamentos, na área da química e muito para além da química, e por fazer cada aluno sentir-se especial.

À Professora Doutora Maria das Dores M. C. Ribeiro da Silva, pelo apoio e força incondicionais, sobretudo nas horas mais difíceis, que possibilitou a conclusão desta tese.

À Inês Mendes da Rocha, pela amizade insuperável, constante incentivo e enorme carinho.

Ao Doutor Carlos F. R. A. C. Lima, um mestre e amigo.

Ao Sr. Manuel Carlos Torres, à Doutora Ana I. M. C. Lobo Ferreira, ao Professor Doutor Luís M. N. Belchior Faia dos Santos, ao Luís Carlos Gonçalves Galvão, ao Professor Doutor Álvaro Cimas Samaniego e à Doutora Ana Paula M. C. Carvalho, pela total disponibilidade na resolução dos mais variados problemas técnicos.

A todos os meus amigos e colegas, em especial àqueles que trabalharam comigo diariamente na área da química-física.

Aos meus professores e a todos aqueles que ao longo da minha vida foram partilhando os seus conhecimentos comigo.

Reconhece-se o financiamento da Fundação para a Ciência e Tecnologia e ao Fundo Social Europeu, no âmbito do Quadro Comunitário de Apoio, ao Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (projeto estratégico PEst-C/QUI/UI0081/2011) e a bolsa de doutoramento com a referência SFRH/BD/62231/2009.



Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto
CENTRO DE INVESTIGAÇÃO EM QUÍMICA DA UNIVERSIDADE DO PORTO



Índice Geral

	Resumo	V
	Abstract	VII
	Agradecimentos	IX
	Índice Geral	XI
	Índice de Figuras	XIX
	Índice de Tabelas	XXV
	Lista de Abreviaturas e Símbolos	XXXIII
1.	Introdução	3
1.1.	A Pirimidina	3
1.2.	A Termoquímica	5
1.2.1.	Diazinas	6
1.2.2.	Âmbito do trabalho	8
1.3.	Conceitos de química-física orgânica	10
1.3.1.	Pontes de hidrogénio intramoleculares $X-H \cdots N_{\text{anel}}$	10
1.3.2.	Aromaticidade	14
1.3.2.1.	Regra de Hückel	14
1.3.2.2.	Desvios químicos independentes dos núcleos	15
1.3.2.3.	Modelo de aromaticidade baseado no oscilador harmónico	16
1.3.2.4.	Critérios de aromaticidade baseados nas propriedades eletrónicas	17
1.3.2.5.	Entalpia de Hidrogenação do Uracilo	18
1.3.3.	Tautomerismo	19
1.3.3.1.	4-Hidroxipirimidina/4(3 <i>H</i>)-pirimidinona	20
1.3.3.2.	6-Trifluoro-4-hidroxipirimidina/6-trifluoro-4(3 <i>H</i>)-pirimidinona	21
1.3.3.3.	2-Mercaptopiridina/2-piridinotiona, 2-mercaptopirimidina/2-pirimidinotiona e 2,4-dimercapto- pirimidina/ditiouracilo	21
1.3.3.4.	2,4-dimetoxipirimidina/1,3-dimetiluracilo	22
1.3.4.	Interações não-covalentes	23
1.3.5.	Simetria e rotação interna de grupos funcionais	26
	Referências	27
2.	Purificação e Caraterização dos Compostos	35

2.1.	Caraterização dos compostos	35
2.2.	Propriedades físicas	36
2.3.	Purificação e determinação do grau de pureza	37
2.4.	Compostos de referência	40
2.5.	Espectros de UV-Vis	41
	Referências	41
3.	Calorimetria de Combustão	45
3.1.	Calorimetria de combustão em bomba estática	45
3.2.	Calorimetria de combustão em bomba rotativa	46
3.2.1.	Compostos orgânicos com enxofre	46
3.2.2.	Compostos orgânicos com fluor	47
3.2.3.	Compostos orgânicos com cloro ou bromo	48
3.3.	Variação de temperatura no calorímetro, em condições adiabáticas	49
3.3.1.	O calorímetro adiabático e o calorímetro isoperibol	49
3.3.2.	Variação da temperatura em função do tempo	50
3.3.3.	Variação da 'temperatura adiabática'	51
3.3.4.	Temperatura de convergência	52
3.3.5.	Cálculo da correção de temperatura para condições de adiabaticidade	54
3.4.	Calibração do calorímetro. Determinação do equivalente energético	55
3.4.1.	Introdução	55
3.4.2.	Substância padrão de calibração	55
3.4.3.	Equivalente energético do estado inicial e do estado final	56
3.4.4.	Variação da energia interna do processo de bomba isotérmico	57
3.4.5.	Cálculo do equivalente energético do calorímetro	58
3.5.	Substâncias teste	59
3.6.	Auxiliares de combustão	59
3.7.	Energia mássica de combustão padrão	60
3.8.	Entalpia molar de formação padrão, no estado condensado	62
3.9.	Intervalo de incerteza	63
3.10.	Correção das massas pesadas para a impulsão	64
3.11.	Descrição do calorímetro de combustão em bomba estática	64
3.11.1.	Sistema calorimétrico	64
3.11.2.	Bomba de combustão	65

3.11.3.	Vaso calorimétrico	66
3.11.4.	Banho termostatzado	66
3.11.5.	Sistema de medição de temperatura e aquisição de dados	66
3.11.6.	Sistema de ignição	66
3.12.	Descrição do calorímetro de combustão em bomba rotativa NPL	66
3.12.1.	Sistema calorimétrico	67
3.12.2.	Bomba rotativa de combustão	67
3.12.3.	Vaso calorimétrico	68
3.12.4.	Banho termostatzado	69
3.12.5.	Sistema de medição de temperatura e aquisição de dados	69
3.12.6.	Sistema de ignição	69
3.13.	Descrição do calorímetro de combustão em bomba rotativa LUND	69
3.13.1.	Bomba rotativa de combustão	69
3.13.2.	Vaso calorimétrico	70
3.13.4.	Banho termostatzado	71
3.13.5.	Sistema de medição de temperatura e aquisição de dados	71
3.13.6.	Sistema de ignição	71
3.14.	Análise dos produtos de combustão	72
3.14.1.	Análise do ácido nítrico	72
3.14.2.	Análise do ácido nítrico – Método da liga de Devarda	72
3.14.3.	Análise do óxido de arsénio	73
	Referências	73
4.	Técnica de Efusão de Knudsen	77
4.1.	Fundamentos	77
4.1.1.	Equação de Knudsen	77
4.1.2.	Condições ideais	78
4.1.3.	Equação de Clausius-Clapeyron	80
4.1.4.	Cálculo da entalpia molar de sublimação padrão	81
4.1.5.	Cálculo da entalpia molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K	83
4.1.6.	Estimativa da capacidade calorífica, a pressão constante, à temperatura de 298.15 K, dos compostos estudados	83
4.1.7.	Cálculo da entropia molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K	87

4.1.8.	Cálculo da energia de Gibbs molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K	88
4.1.9.	Cálculo da pressão de vapor, à temperatura de 298.15 K	89
4.2.	Aparelhos de efusão de Knudsen	89
4.2.1.	Descrição do aparelho de efusão de Knudsen de três células	90
4.2.1.1.	Sistema de vácuo	90
4.2.1.2.	Linha de vidro	91
4.2.1.3.	Banho termoestatizado e manutenção e controle de temperatura	92
4.2.1.4.	Células de efusão	92
4.2.2.	Descrição do aparelho de efusão de Knudsen de nove células	93
4.2.2.1.	Sistema de vácuo	94
4.2.2.2.	Câmara de vácuo	94
4.2.2.3.	Sistema de medição e controlo da temperatura	95
4.2.2.4.	Células de efusão	96
	Referências	97
5.	Microcalorimetria Calvet	101
5.1.	Fundamentos	101
5.1.1.	O microcalorímetro Calvet	101
5.1.2.	Medição de entalpias de sublimação ou vaporização	102
5.2.	Calibração	104
5.2.1.	Calibração de temperatura	104
5.2.2.	Ensaio em branco	104
5.2.3.	Calibração do calorímetro	104
5.3.	Incerteza experimental	105
5.4.	Descrição do aparelho	106
	Referências	108
6.	Calorimetria Diferencial de Varrimento	111
6.1.	O calorímetro diferencial de varrimento	111
6.2.	DSC de Compensação de potência	112
6.3.	Condições experimentais usadas neste trabalho	113
6.4.	Análise de um termograma	114
6.5.	Aspectos termodinâmicos	115
6.6.	Calibração	116

6.7.	Incertezas experimentais	117
	Referências	117
7.	Química Computacional	121
7.1.	Mecânica quântica	121
7.2.	A aproximação de Born-Oppenheimer	122
7.3.	Efeitos relativísticos	123
7.4.	Princípio de exclusão de Pauli	123
7.5.	Conjunto de funções de base	123
7.6.	Métodos <i>ab initio</i>	124
7.6.1.	Correlação eletrónica	124
7.6.2.	Hartree-Fock	125
7.6.3.	Teoria de perturbação de Møller-Plesset	126
7.6.4.	Teoria dos conjuntos acoplados	127
7.7.	Teoria do funcional de densidade	128
7.8.	Extrapolação das energias para conjuntos de funções de base mais completos	129
7.8.	Métodos compósitos para cálculo de energias	130
7.9.	Erro de sobreposição de conjuntos de funções de base	131
7.10.	Energias de ionização e afinidades eletrónicas	132
7.11.	Métodos usados	132
7.12.	Programas	136
	Referências	137
8.	Resultados Obtidos	141
Parte A.	Estudos Experimentais	141
8.1.	Calorimetria de Combustão	141
8.1.1.	Equivalente energético do calorímetro	141
8.1.1.1.	Calorímetro de bomba estática	141
8.1.1.2.	Calorímetro de bomba rotativa NPL	142
8.1.1.3.	Calorímetro de bomba rotativa LUND	144
8.1.2.	Energia mássica dos compostos estudados	145
8.1.3.	Entalpias molares de formação padrão, no estado condensado	158
8.2.	Técnica de efusão de Knudsen	160

8.3.	Microcalorimetria Calvet	175
8.4.	Calorimetria diferencial de varrimento	178
Parte B.	Estudos Computacionais	181
8.5.	Resultados Obtidos por Química computacional	181
	Referências	194
9.	Discussão dos Resultados	197
9.1.	Entalpias de Formação, no Estado Gasoso	197
9.2.	Aminopirimidinas: Relação entre Estabilidade e Aromaticidade	199
9.2.1.	Entalpias de formação, no estado gasoso	199
9.2.2.	Aromaticidade e conjugação	201
9.2.3.	Pontes de hidrogénio intramoleculares	205
9.3.	Derivados da Pirimidina Substituídos com os Grupos Amina e Metilo: Uma Comparação da sua Aromaticidade com o Benzeno, a Piridina e a Pirimidina	207
9.3.1.	Estabilidades Entálpicas Relativas Experimentais e Computacionais	207
9.3.2.	Interação entre substituintes no anel da pirimidina	208
9.3.3.	Aromaticidade	210
9.4.	Da 2-Hidroxi piridina à 4(3H)-Pirimidinona: Como Controlar o Equilíbrio Tautomérico?	217
9.4.1.	Energias de tautomerização experimentais e computacionais	217
9.4.2.	Entropias de tautomerização	218
9.4.3.	Aromaticidade	219
9.4.4.	Pontes de hidrogénio intramoleculares	221
9.4.5.	A ligação N-H	222
9.5.	4-Hidroxi pirimidina/4(3H)-Pirimidinona: Efeitos Substituintes	225
9.5.1.	Estabilidade Entálpica Relativa Experimental e Computational	225
9.5.2.	Aromaticidade	226
9.5.3.	Pontes de hidrogénio intramoleculares	227
9.6.	Será o Uracilo Aromático?	229
9.6.1.	Entalpia de hidrogenação do uracilo experimental e computacional	229
9.6.2.	A aromaticidade do uracilo a partir da entalpia de hidrogenação	231
9.6.3.	Solvatação: o efeito da polaridade e pontes de hidrogénio na aromaticidade do uracilo	233
9.6.4.	Empacotamento do cristal: dímeros paralelos e por pontes de hidrogénio	234

9.7.	2,4-Dimetoxipirimidina/1,3-Dimetiluracilo: Entalpia de Tautomerização, Aromaticidade e Interações Não-Covalentes	237
9.7.1.	Entalpia de tautomerização	237
9.7.2.	Será o 1,3-dimetiluracilo mais ou menos aromático do que uracilo? A entalpia de hidrogenação	238
9.7.3.	Por que é que a 2,4-dimetoxipirimidina é um líquido? Um exemplo de tirar a aromaticidade de interações aromáticas	240
9.8.	Tautomerismo da 2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e da 4-Hidroxi-6-(trifluorometil)-pirimidina: Uma Abordagem Energética	243
9.8.1.	Preferência tautomérica	243
9.8.2.	Ligação N-H	245
9.9.	Aspetos Energéticos do Tautomerismo, Aromaticidade e Interações não-covalentes da 2-Mercaptopiridina, 2-Mercaptopirimidina e Ditiouracilo	247
9.9.1.	Preferência tautomérica	247
9.9.2.	Ligação N-H	248
9.9.3.	Será o ditiouracilo mais ou menos aromático do que o uracilo? A entalpia de hidrogenação	249
9.9.4.	Interações não-covalentes	250
9.10.	Estudo Termoquímico de Aminometoxipirimidinas: Deslocalização Eletrónica e Pontes de Hidrogénio	253
9.10.1.	Análise conformacional	253
9.10.2.	Estabilidades relativas experimentais e computacionais	254
9.10.3.	Aromaticidade	255
9.10.4.	Decomposição da entalpia de interação	256
9.10.5.	Pontes de hidrogénio intermoleculares	259
9.11.	Relação entre Energia e Estrutura nas Clorometoxipirimidinas	261
9.11.1.	Análise conformacional	261
9.11.2.	Estabilidades relativas experimentais e computacionais	262
9.11.3.	Aromaticidade	263
9.11.4.	Contribuições para a entalpia de interação	264
9.12.	Estudo Termoquímico de Aminodicloropirimidinas: Limitações dos métodos G3 e G4	269
9.12.1.	Estabilidade relativa dos isómeros da aminodicloropirimidina	269
9.12.2.	Análise das entalpias de formação, no estado gasoso, obtidas computacionalmente	270
9.12.3.	Entalpias de transição de fase	272

9.13.	Entropias de Sublimação de Derivados da Pirimidina: Simetria e Flexibilidade	273
9.14.	Interações Não-Covalentes entre Bromopirimidinas	277
9.14.1.	Efeitos entálpicos intramoleculares	277
9.14.2.	Interações não-covalentes	278
	Referências	283
10.	Conclusões Finais	289
Anexo I.	Entalpias de Formação, no Estado Gasoso, de compostos auxiliares	291
	Referências	292
Anexo II.	Unidades	293
All.1.	Unidades fundamentais	293
All.2.	Unidades derivadas	293
All.3.	Conversões	293

Índice de Figuras

Figura 1.1.	Fórmulas de estrutura da piridazina, pirimidina e pirazina.	3
Figura 1.2.	Fórmulas de estrutura de alguns derivados da pirimidina com importância biológica.	3
Figura 1.3.	Estrutura em dupla hélice do DNA e exemplo das pontes de hidrogénio formadas entre duas bases.	4
Figura 1.4.	Estruturas contribuintes do híbrido de ressonância da pirimidina.	4
Figura 1.5.	Reações para o cálculo das entalpias de interação dos átomos de azoto nas diazinas.	6
Figura 1.6.	Orbitais envolvidas no efeito anomérico presente na piridina e pirimidina.	8
Figura 1.7.	Nomes e fórmulas de estrutura dos compostos estudados.	9
Figura 1.8.	Regras geométricas para identificar pontes de hidrogénio.	11
Figura 1.9.	Equação química aplicada no método <i>Cis-Trans</i> .	11
Figura 1.10.	Equação química que exemplifica o método de reações isodésmicas.	11
Figura 1.11.	Equação química que representa o método <i>Orto-Para</i> .	12
Figura 1.12.	Densidade eletrónica numa ligação química.	13
Figura 1.13.	Esquema que representa a relação entre a força de uma interação e as propriedades dos pontos críticos.	13
Figura 1.14.	Equação química que exemplifica a reação isodésmica usada para calcular a entalpia resultante da deslocalização eletrónica, devido a um grupo substituinte (X) e aos átomos de azoto do anel da pirimidina.	14
Figura 1.15.	Estrutura do benzeno e estruturas contribuintes do catião ciclopropenilo.	14
Figura 1.16.	Correntes magnéticas resultantes de um campo magnético aplicado (B_0) na molécula do benzeno, em que o azul indica proteção e o amarelo indica desproteção.	15
Figura 1.17.	Fórmula de estrutura do [18]anuleno e ciclobutadieno.	15
Figura 1.18.	NICS do benzeno no plano do anel e fora do plano do anel.	16
Figura 1.19.	Estruturas de ressonância do uracilo.	19
Figura 1.20.	Equação química que representa a hidrogenação do uracilo.	19
Figura 1.21.	Equilíbrio tautomérico entre a forma cetónica e a forma enólica e entre a forma tiocetónica e tioenólica.	20
Figura 1.22.	Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxipiridina (I) e a 2-piridinona (II), e entre a 4-hidroxipirimidina (III) e a 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona (IV).	20
Figura 1.23.	Equações químicas que representam a isomerização da 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina para a 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina (I), e o equilíbrio tautomérico entre a 6-trifluoro-4-hidroxipirimidina e a 6-trifluoro-	21

4(3*H*)-pirimidinona (II).

Figura 1.24.	Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre a 2-mercaptopiridina e 2-piridinotiona (I), a 2-mercaptopirimidina e a 2-pirimidinotiona (II), e entre a 2,4-dimercaptopirimidina e o ditiouracilo (III).	22
Figura 1.25.	Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre o 1,3-dimetiluracilo (I) e a 2,4-dimetoxipirimidina (II).	23
Figura 1.26.	Três tipos de dímeros do benzeno: perfeitamente paralelo (PP), paralelo desviado (PD) e em forma de T (T).	24
Figura 1.27.	Dímeros perfeitamente paralelos (PP) e energias de interação (CCSD(T)/AVTZ) de duas moléculas de benzeno, e de uma molécula de benzeno com o benzeno dissecado homodesmoticamente.	23
Figura 1.28.	Interação direta de substituintes com um anel benzénico não-substituído.	25
Figura 1.29.	Fórmulas de estrutura das moléculas usadas para o estudo da relação entre simetria e entropia em derivados da pirimidina, em que X e Y são grupos funcionais.	26
Figura 3.1.	Esquema de um calorímetro, em que T_c é a temperatura do calorímetro e T_v é a temperatura da vizinhança.	50
Figura 3.2.	Gráfico $T = f(t)$ típico de uma experiência de combustão num calorímetro isoperibol.	51
Figura 3.3.	Ciclo termoquímico para o cálculo de ϵ_{cal} .	58
Figura 3.4.	Esquema do sistema calorimétrico.	65
Figura 3.5.	Esquema da bomba de combustão.	65
Figura 3.6.	Esquema do sistema calorimétrico.	60
Figura 3.7.	Esquema da bomba de combustão rotativa.	68
Figura 3.8.	Esquema do vaso calorimétrico.	68
Figura 3.9.	Esquema da bomba de combustão rotativa.	70
Figura 3.10.	Esquema do vaso calorimétrico.	71
Figura 4.1.	Cálculo da entalpia de sublimação padrão, a partir da entalpia de sublimação, à mesma temperatura.	82
Figura 4.2.	Cálculo da entropia de sublimação padrão, a partir da entropia de sublimação experimental, à mesma temperatura.	88
Figura 4.3.	Esquema geral do aparelho de efusão de Knudsen de três células.	90
Figura 4.4.	Esquema do sistema de vácuo do aparelho de efusão de Knudsen de três células.	91
Figura 4.5.	Esquema do sistema de vidro do aparelho de efusão de Knudsen de três células.	91
Figura 4.6.	Esquema de uma célula de efusão.	93
Figura 4.7.	Esquema geral do aparelho de efusão de Knudsen de nove células.	94

Figura 4.8.	Esquema da câmara de vácuo do aparelho de efusão de Knudsen de nove células.	95
Figura 4.9.	Esquema dos fornos do aparelho de efusão de Knudsen de nove células.	95
Figura 5.1.	Esquema de uma célula calorimétrica de um calorímetro Calvet e seus componentes periféricos.	101
Figura 5.2.	Termograma típico de uma experiência de microcalorimetria Calvet de vaporização ou sublimação de compostos.	103
Figura 5.3.	Ciclo termoquímico para o cálculo de entalpias de vaporização ou sublimação a 298.15 K.	103
Figura 5.4.	Representação esquemática de microcalorímetro Calvet.	106
Figura 5.5.	Representação esquemática do topo e da base das células calorimétricas.	107
Figura 5.6.	Representação esquemática da termopilha e do local onde é colocada a célula calorimétrica.	107
Figura 5.7.	Representação esquemática do microcalorímetro e do sistema de vácuo.	108
Figura 6.1.	Esquema de um DSC de compensação de potência.	112
Figura 6.2.	Esquema de uma curva de DSC obtida para um processo endotérmico.	114
Figura 9.1.	Equações químicas que representam as reações isodésmicas usadas para estimar a entalpia de formação, no estado gasoso, da pirimidina, dos isómeros da aminopiridina e dos isómeros da di- e triaminopirimidina.	200
Figura 9.2.	Incremento entálpico experimental e computacional da 2,4-diaminopirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina.	201
Figura 9.3.	Equações químicas usadas no cálculo da entalpia de interação entre os grupos amina e os átomos de azoto do anel, dos isómeros da aminopiridina, 2,4-diaminopirimidina e 2,4,6-triaminopirimidina.	201
Figura 9.4.	Correlação entre as cargas atômicas de Mulliken e as entalpias de interação, e entre os valores de NICS e as mesmas entalpias de interação.	202
Figura 9.5.	Pontos críticos obtidos através da análise de densidade eletrónica de QTAIM, possível dupla ponte de hidrogénio e repulsão entre os átomos de azoto na 4,5-diaminopirimidina.	205
Figura 9.6.	Pontos críticos obtidos através da análise de QTAIM para a 2-aminopiridina e a 2-aminopirimidina.	206
Figura 9.7.	Equações químicas e respetivas entalpias usadas para comparar os resultados experimentais com os computacionais (G3).	207
Figura 9.8.	Equações químicas usadas para o cálculo da entalpia de interação entre o grupo amina e o grupo metilo, e os átomos de azoto do anel em derivados da piridina e pirimidina.	208
Figura 9.9.	Equações químicas e correspondentes entalpias de reação calculadas computacionalmente usando o método G3, partindo de aminopiridinas, metilpiridinas e a pirimidina para a 2- e 4-aminopirimidinas e 2- e 4-metilpirimidinas, acertadas com benzeno e piridina.	209

Figura 9.10.	Modos vibracionais de Kekulé do benzeno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, 2-amino-4-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, 2,4-diaminopirimidina e 2,4,6-triaminopirimidina.	214
Figura 9.11.	Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxipiridina e a 2-piridinona, e entre a 4-hidroxipirimidina e a 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona.	217
Figura 9.12.	Estruturas moleculares e distâncias C–O e C–N (Å) para a <i>cis</i> -2-hidroxipiridina, 2-piridinona na fase gasosa e 2-piridinona em solução aquosa.	219
Figura 9.13.	Estruturas de ressonância da 2-piridinona.	220
Figura 9.14.	Pontos críticos detetados durante a análise de QTAIM para a 2-piridinona, 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona, e estruturas N–H⋯O com distâncias N–H e H⋯O iguais às encontradas na estrutura amida da 2-piridinona e um ângulo N–H⋯O de 90° e 122.5°.	222
Figura 9.15.	Equações químicas que representam a diferença entre a entalpia molar de dissociação padrão, a $T = 298.15$ K, da ligação N–H da 3(2 <i>H</i>)-pirazidinona, 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona, 2(1 <i>H</i>)-pirazinona e 2-pirimidinona, e da ligação N–H da 2-piridinona.	222
Figura 9.16.	Equações químicas e respetivas entalpias de tautomerização calculadas computacionalmente com o método G3, da <i>cis</i> -3-hidroxipiridina para a 3(2 <i>H</i>)-piridazinona, da <i>cis</i> -4-hidroxipirimidina para a 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona, da <i>cis</i> -2-hidroxipirazina para a 2(1 <i>H</i>)-pirazinona e da 2-hidroxipirimidina para a 2-pirimidinona.	223
Figura 9.17.	Equações químicas que consideram os efeitos entálpicos mais importantes do grupo hidroxilo nas diferentes posições do anel da pirimidina, a partir das interações dos isómeros da hidroxipiridina e da pirimidina.	225
Figura 9.18.	Pontos críticos, obtidos a partir da análise de QTAIM, da <i>cis</i> -2-hidroxipiridina, <i>cis</i> -4-hidroxipirimidina, 2-hidroxipirimidina, e estruturas O–H⋯N com distâncias O–H e H⋯N iguais às encontradas na <i>cis</i> -2-hidroxipiridina e um ângulo O–H⋯N de 90° e 122.5°.	227
Figura 9.19.	Equações químicas e respetivas entalpias molares de hidrogenação padrão do uracilo, benzeno, ciclohexano, etano e pentaleno experimentais e computacionais, na fase gasosa, a $T = 298.15$ K. Para o uracilo os valores calculados para a fase aquosa também são apresentados.	230
Figura 9.20.	Estruturas de ressonância do Uracilo.	231
Figura 9.21.	Comprimentos de ligação mais relevantes e valores de HOMA do uracilo em diferentes ambientes químicos.	233
Figura 9.22.	Equações químicas e respetivas entalpias de reação experimentais e computacionais, em que I representa uma reação isodésmica usada para avaliar os resultados computacionais e II representa a reação de tautomerização da 2,4-dimetoxipirimidina para o 1,3-dimetiluracilo.	238
Figura 9.23.	Equação química que representa a reação de hidrogenação do 1,3-dimetiluracilo e entalpias de hidrogenação; e principais estruturas	240

contribuintes zwitteriônicas do 1,3-dimetiluracilo.

- Figura 9.24.** Posição relativa dos dímeros e energias de interação de dímeros no plano e sobrepostos da 2,4-dimetoxipirimidina e do 1,3-dimetiluracilo, obtidas com o nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p). 241
- Figura 9.25.** Energia de Gibbs e entalpia molar padrão, e fração molar, a $T = 298.15$ K, das várias conformações e tautómeros da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina. 244
- Figura 9.26.** Energia de Gibbs e entalpia molar padrão, e fração molar, a $T = 298.15$ K, das várias conformações e tautómeros da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina. 244
- Figura 9.27.** Equações químicas e respectivas entalpias molares de dissociação padrão, a $T = 298.15$ K, da ligação N-H da 4-(trifluorometil)-2-(1*H*)-pirimidinona, 6-(trifluorometil)-4-(3*H*)-pirimidinona, *trans*-2-hidroxi-4-(trifluorometil)-pirimidina e *cis*-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, calculadas computacionalmente com o método G3. 245
- Figura 9.28.** Equações químicas e respectivas entalpias molares de dissociação padrão, a $T = 298.15$ K, da ligação N-H da 2-piridinotona, 2-pirimidinotona e ditiouracilo, calculadas computacionalmente com o método G3. 249
- Figura 9.29.** Equação química que representa a reação de hidrogenação (I) do ditiouracilo e entalpias de hidrogenação; e principais estruturas contribuintes zwitteriônicas do ditiouracilo. 250
- Figura 9.30.** Entalpias de tautomerização de dímeros da 2-mercaptopiridina, em que as moléculas interagem por pontes de hidrogénio e com anéis sobrepostos. 250
- Figura 9.31.** Diferentes tipos de dímeros do ditiouracilo e uracilo. 251
- Figura 9.32.** Estruturas moleculares, incrementos da energia de Gibbs molar padrão e percentagens molares da 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K. 254
- Figura 9.33.** Reações químicas para avaliar as estabilidades entálpicas relativas experimentais e computacionais dos compostos estudados. 255
- Figura 9.34.** Equação química geral para cálculo da entalpia de interação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel da 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina. 255
- Figura 9.35.** Equações químicas e respectivas entalpias de interação entre substituintes obtidas a partir de valores experimentais e calculadas computacionalmente com o método B3LYP/6-311+G(2df,p). 257
- Figura 9.36.** Equações e respectivas entalpias de reação calculadas computacionalmente, que consideram as aminopiridinas, metoxipiridinas e pirimidina como reagentes e a 2- e 4-aminopirimidinas e 2- e 4-metoxipirimidinas como produtos, sendo acertadas com benzeno e piridina. 258
- Figura 9.37.** Pontes de hidrogénio, na fase cristalina, da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina. 259
- Figura 9.38.** Estruturas moleculares, incrementos da energia de Gibbs molar padrão e 262

percentagens molares da 2-cloro-6-metoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

Figura 9.39.	Reações químicas usadas para avaliar as estabilidades entálpicas relativas experimentais e computacionais dos compostos estudados.	263
Figura 9.40.	Reação geral para o cálculo da entalpia de interação entre substituintes nos compostos estudados.	264
Figura 9.41.	Reações e entalpias de interação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel na pirimidina.	265
Figura 9.42.	Equações químicas geral e respetivas entalpias de reação calculadas computacionalmente, considerando as cloropiridinas, metoxipiridinas e pirimidina como reagentes e a 2- e 4-cloropirimidinas e 2- e 4-metoxipirimidinas como produtos, e acertadas com benzeno e piridina.	267
Figura 9.43.	Pontos críticos atômicos e de ligação da 5-amino-4,6-dicloropirimidina.	269
Figura 9.44.	Reações de isomerização dos compostos estudados e respetivas entalpias experimentais e computacionais (B3LYP/6-311+G(2df,p), G3 e G4).	269
Figura 9.45.	Energia potencial de rotação interna dos grupos amina, metilo e metóxilo nas posição dois e quatro do anel da pirimidina.	274
Figura 9.46.	Isomerização e reações isodésmicas, e correspondentes entalpias molares padrão experimentais e computacionais, usadas para analisar os resultados obtidos para a 2- e 5-bromopirimidinas.	278
Figura 9.47.	Diferentes tipos de dímeros da 2- e 5-bromopirimidinas.	281
Figura 9.48.	Reações homodesmóticas e correspondentes energias de reação eletrónicas, usadas para analisar os efeitos substituintes nas energias de dimerização da 2- e 5-bromopirimidinas.	282

Índice de Tabelas

Tabela 1.1.	Desvios químicos de ^1H RMN do benzeno e da pirimidina.	5
Tabela 1.2.	Comprimentos de ligação médios do benzeno, piridina e pirimidina, no estado gasoso.	5
Tabela 1.3.	Técnicas experimentais usadas para cada composto.	9
Tabela 1.4.	Energias de interação (CCSD(T)/CBS) de diferentes tipos de dímeros do benzeno: perfeitamente paralelo (PP), paralelo desviado (PD) e em forma de T (T).	24
Tabela 1.5.	Energias de interação (B2PLYP-D/QZV3P) de derivados policíclicos aromáticos e saturados com um, dois, três e quatro anéis.	25
Tabela 2.1.	Características dos compostos estudados.	35
Tabela 2.2.	Ponto de fusão e massa volúmica.	36
Tabela 2.3.	Proveniência e grau de pureza determinado por GC.	38
Tabela 2.4.	Detalhes do processo de purificação.	40
Tabela 2.5.	Características dos solventes usados neste trabalho.	
Tabela 2.6.	Detalhes dos compostos de referência usados na calibração dos calorímetros.	41
Tabela 4.1.	Capacidade calorífica molar padrão, a pressão constante, para cada composto, no estado cristalino e gasoso; e diferença entre a capacidade calorífica no estado gasoso e no estado cristalino.	85
Tabela 4.2.	Contribuição de cada grupo do método de Domalski e Hearing para a capacidade calorífica molar padrão, a pressão constante, no estado cristalino.	85
Tabela 4.3.	Capacidades caloríficas molares padrão, no estado cristalino, a $T = 298.15$ K, experimentais e calculadas, e diferença entre os valores experimentais e calculados.	86
Tabela 4.4.	Capacidades caloríficas molares padrão, no estado cristalino, a $T = 298.15$ K, experimentais e calculadas, e diferença entre os valores experimentais e calculados.	87
Tabela 4.5.	Áreas (A_o) e fatores de Clausing (w_o) dos orifícios das células do aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.	93
Tabela 4.6.	Áreas (A_o) e fatores de Clausing (w_o) dos orifícios das células do aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	96
Tabela 6.1.	Valores calculados de $\Delta_{cr}^l C_{p,m}^o$, para cada composto, e valores das diferentes variáveis usadas no seu cálculo.	116
Tabela 7.1.	Componentes dos cálculos de G3, G3(MP2), G4 e CBS/APNO.	130
Tabela 7.2.	Métodos e propriedades analisadas durante a discussão dos resultados,	133

para cada tema.

Tabela 8.1.	Ensaio para confirmar o equivalente energético do calorímetro de combustão de bomba estática.	142
Tabela 8.2.	Confirmação do equivalente energético do calorímetro de bomba estática NPL.	143
Tabela 8.3.	Equivalente energético do calorímetro de bomba estática NPL.	143
Tabela 8.4.	Confirmação do equivalente energético do calorímetro de bomba estática LUND.	144
Tabela 8.5.	Calorímetro usado no estudo de calorimetria de combustão de cada composto e respetiva contante de calibração.	145
Tabela 8.6.	Energia mássica de combustão padrão da 2,4-diaminopirimidina, a $T = 298.15$ K.	146
Tabela 8.7.	Energia mássica de combustão padrão da 2,4,6-triaminopirimidina, a $T = 298.15$ K.	147
Tabela 8.8.	Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4-metilpirimidina, a $T = 298.15$ K.	147
Tabela 8.9.	Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, a $T = 298.15$ K.	148
Tabela 8.10.	Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, a $T = 298.15$ K.	148
Tabela 8.11.	Energia mássica de combustão padrão da 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona, a $T = 298.15$ K.	149
Tabela 8.12.	Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-6-metoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	149
Tabela 8.13.	Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	150
Tabela 8.14.	Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	150
Tabela 8.15.	Energia mássica de combustão padrão da 2-cloro-4-metoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	151
Tabela 8.16.	Energia mássica de combustão padrão da 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	151
Tabela 8.17.	Energia mássica de combustão padrão da 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	152
Tabela 8.18.	Energia mássica de combustão padrão da 2-bromopirimidina, a $T = 298.15$ K.	152
Tabela 8.19.	Energia mássica de combustão padrão da 5-bromopirimidina, a $T = 298.15$ K.	153
Tabela 8.20.	Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4,6-dicloropirimidina, a $T = 298.15$ K.	153

Tabela 8.21.	Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-2,6-dicloropirimidina, a $T = 298.15$ K.	154
Tabela 8.22.	Energia mássica de combustão padrão da 5-amino-4,6-dicloropirimidina, a $T = 298.15$ K.	154
Tabela 8.23.	Energia mássica de combustão padrão da 5,6-dihidouracilo, a $T = 298.15$ K.	155
Tabela 8.24.	Energia mássica de combustão padrão da 2,4-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.	155
Tabela 8.25.	Energia mássica de combustão padrão da 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina, a $T = 298.15$ K.	156
Tabela 8.26.	Energia mássica de combustão padrão da 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina, a $T = 298.15$ K.	156
Tabela 8.27.	Energia mássica de combustão padrão da 2-mercaptopiridina, a $T = 298.15$ K.	157
Tabela 8.28.	Energia mássica de combustão padrão da 2-mercaptopirimidina, a $T = 298.15$ K.	157
Tabela 8.29.	Energia mássica de combustão padrão da ditiouracilo, a $T = 298.15$ K.	158
Tabela 8.30.	Energias e entalpias molares de combustão padrão ($p^\circ = 0.1$ MPa) e entalpias molares de formação padrão, dos compostos estudados, no estado cristalino, a $T = 298.15$ K.	159
Tabela 8.31.	Resultados de efusão de Knudsen da 2,4-diaminopirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	160
Tabela 8.32.	Resultados de efusão de Knudsen da 2,4,6-triaminopirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	161
Tabela 8.33.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4-metilpirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.	161
Tabela 8.34.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.	162
Tabela 8.35.	Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	162
Tabela 8.36.	Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-6-metoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	163
Tabela 8.37.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	163
Tabela 8.38.	Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	164
Tabela 8.39.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-cloro-4-metoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.	164
Tabela 8.40.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.	165

Tabela 8.41.	Resultados de efusão de Knudsen da 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.	165
Tabela 8.42.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4,6-dicloropirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	166
Tabela 8.43.	Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-2,6-dicloropirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	166
Tabela 8.44.	Resultados de efusão de Knudsen da 5-amino-4,6-dicloropirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	167
Tabela 8.45.	Resultados de efusão de Knudsen do 5,6-dihidrouracilo, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	167
Tabela 8.46.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	168
Tabela 8.47.	Resultados de efusão de Knudsen da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	168
Tabela 8.48.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-mercaptopiridina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	169
Tabela 8.49.	Resultados de efusão de Knudsen da 2-mercaptopirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	169
Tabela 8.50.	Resultados de efusão de Knudsen do ditiuracilo, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.	170
Tabela 8.51.	Resultados experimentais dos compostos estudados, em que a e b resultam da equação de Clausius-Clapeyron, $\ln(p/Pa) = a - b \cdot (K/T)$ e $b = \Delta_{cr}^g H_m^o(T) / R$.	171
Tabela 8.52.	Entalpia, $\Delta_{cr}^g H_m^o$, entropia, $\Delta_{cr}^g S_m^o$, e energia de Gibbs, $\Delta_{cr}^g G_m^o$, molar de sublimação padrão e pressão de vapor, de cada composto, a $T = 298.15$ K.	174
Tabela 8.53.	Constantes de calibração obtidas do microcalorímetro Calvet e respetivos detalhes.	176
Tabela 8.54.	Entalpias molares de sublimação e vaporização padrão dos compostos estudados, a $T = 298.15$ K, obtidas por microcalorimetria Calvet.	177
Tabela 8.55.	Calibração da temperatura e do calor do calorímetro DSC, para cada composto de referência.	179
Tabela 8.56.	Resultados experimentais detalhados da fusão dos compostos estudados.	179
Tabela 8.57.	Resultados experimentais da fusão dos compostos estudados.	180
Tabela 8.58.	Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 1 da discussão dos resultados.	181
Tabela 8.59.	Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 2 da discussão dos resultados.	181
Tabela 8.60.	Energias de Gibbs da <i>cis</i> -2-hidroxipiridina, 2-piridinona, <i>cis</i> -4-hidroxipirimidina e 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona, calculadas computacionalmente recorrendo a diferentes métodos e usadas no tópico nº 3 da discussão dos	182

resultados.

Tabela 8.61.	Entalpias das moléculas usadas nos tópicos nº 3 e 4 da discussão dos resultados.	184
Tabela 8.62.	Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 5 da discussão dos resultados, calculadas computacionalmente com diferentes métodos.	184
Tabela 8.63.	Entalpias usadas no tópico nº 6 da discussão dos resultados, calculadas computacionalmente com o método G3.	186
Tabela 8.64.	Energias de dimerização usadas no tópico nº 6 da discussão dos resultados, obtidas computacionalmente a partir de otimizações M06-2X/6-311++G(d,p) e corrigidas com <i>counterpoise</i> .	186
Tabela 8.65.	Entalpias e energias de Gibbs usadas no tópico nº 7 da discussão dos resultados, calculadas computacionalmente com os métodos G3 e G4.	186
Tabela 8.66.	Entalpias usadas no tópico nº 8 da discussão dos resultados, calculadas computacionalmente com o método G3.	187
Tabela 8.67.	Entalpias usadas no cálculo das entalpias de dimerização, com o método G3MP2, no tópico nº 8 da análise dos resultados.	187
Tabela 8.68.	Entalpias e energias de Gibbs de todas as moléculas usadas no tópico nº 9 da discussão dos resultados.	188
Tabela 8.69.	Entalpias e energias de Gibbs de todas as moléculas usadas no tópico nº 10 da discussão dos resultados.	189
Tabela 8.70.	Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 11 da discussão dos resultados, a $T = 298.15$ K.	189
Tabela 8.71.	Energias eletrónicas resultantes da rotação interna de diferentes grupos funcionais em derivados da pirimidina, calculadas computacionalmente recorrendo ao nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p) e usadas no tópico nº 12 da discussão dos resultados.	190
Tabela 8.72.	Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 13 da discussão dos resultados.	193
Tabela 8.73.	Energias eletrónicas usadas no cálculo de energias de dimerização no tópico nº 13 da análise dos resultados.	194
Tabela 9.1.	Entalpia molar de formação padrão ($p^\circ = 0.1$ MPa) dos compostos estudados, no estado gasoso, à temperatura de referência de 298.15 K.	197
Tabela 9.2	Entalpias molares de formação padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K, experimentais e calculadas computacionalmente, da pirimidina, dos isómeros da aminopiridina, e dos isómeros da di- and triaminopirimidina.	200
Tabela 9.3.	Entalpias molares padrão das reações apresentadas na figura 9.3 e cargas de Mulliken.	202
Tabela 9.4.	Valores de NICS.	203
Tabela 9.5.	Valores de HOMA e Shannon.	203
Tabela 9.6.	Parâmetros geométricos da 2-aminopiridina e 2-aminopirimidina.	206

Tabela 9.7.	Entalpia de interação entre substituintes e valores de NICS.	208
Tabela 9.8.	Aromaticidade de Shannon e propriedades de QTAIM dos pontos críticos dos anéis.	211
Tabela 9.9.	Valores de HOMA, HOMED e HOMEHD.	212
Tabela 9.10.	Diferença de energia HOMO-LUMO e dureza química.	213
Tabela 9.11.	Comprimento de onda das transições eletrônicas de UV-Vis.	213
Tabela 9.12.	Valores de índices de aromaticidade apresentados na literatura relativos ao benzeno, piridina e pirimidina.	215
Tabela 9.13.	Energias de Gibbs molares padrão de tautomerização, a $T = 298.15$ K, experimentais e computacionais da 2-hidroxi-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina para a 2-piridinona, e da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina para a 4(3H)-pirimidinona.	218
Tabela 9.14.	Valores de NICS.	219
Tabela 9.15.	Variação dos valores de NICS para as duas reações de tautomerização.	221
Tabela 9.16.	Algumas distâncias interatômicas, ângulos e cargas de Mulliken da 2-piridinona e 4(3H)-pirimidinona.	221
Tabela 9.17.	Entalpias experimentais e computacionais para as reações apresentadas na figura 9.19.	226
Tabela 9.18.	Variação dos valores de NICS para as reações II, III e IV, representadas na figura 9.18.	227
Tabela 9.19.	Distâncias interatômicas e ângulos das pontes de hidrogénio $O-H \cdots N_{anel}$ da <i>cis</i> -2-hidroxi-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, <i>cis</i> -4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina e 2-hidroxi-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina.	228
Tabela 9.20.	Entalpia molar de hidrogenação padrão do uracilo, na fase gasosa, a $T = 298.15$ K.	229
Tabela 9.21.	Valores absolutos e relativos de aromaticidade de acordo com NICS e PDI.	232
Tabela 9.22.	Valores de dearomatização geométrica (GEO), energética (EN) e valores de HOMA, HOMED e HOMEHD totais do uracilo.	232
Tabela 9.23.	Entalpia de isomerização molar padrão entre a 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e a 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K.	245
Tabela 9.24.	Entalpias de formação molares padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K, experimentais e calculadas computacionalmente usando o método G3 e recorrendo a reações de atomização.	248
Tabela 9.25.	Entalpias de formação molares padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K, experimentais e calculadas computacionalmente usando o método G3(MP2) e recorrendo a reações de atomização.	248
Tabela 9.26.	Energias de dimerização calculadas com o método G3(MP2) do ditiouracilo e uracilo.	251
Tabela 9.27.	Entalpias de interação entre substituintes e valores de aromaticidade de $NICS(\pm 1)_{zz}$, PDI, HOMA e HOMEHD.	256

Tabela 9.28.	Entalpias de formação molares padrão experimentais e computacionais de vários compostos, na fase gasosa, a $T = 298.15$ K.	264
Tabela 9.29.	Entropias de sublimação e fusão dos compostos.	271
Tabela 9.30.	Energias de dimerização calculadas com os níveis de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ e wB97XD/aug-cc-pVDZ da 2-bromopirimidina, 5-bromopirimidina e pirimidina.	273
Tabela AI.1	Entalpias molares de formação padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K.	291
Tabela AII.1.	Unidades fundamentais do Sistema Internacional, respetivos símbolos e grandezas.	293
Tabela AII.2.	Unidades derivadas do SI e respetivos símbolos e grandezas.	293

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Símbolo ou abreviatura	Significado
a	Declive
alg	Algodão
A_o	Área do orifício de efusão
AB	Ácido Benzóico
ANÉIS	Número de anéis simples ou fundidos
aux	Substância auxiliar de combustão
b	Ordenada na origem
B3LYP	Funcional híbrido de três parâmetros de Becke com o termo de correlação de Lee, Yang, and Parr
calc	Calculado
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
c_v	Capacidade calorífica mássica, a volume constante
C	Capacitância
CBS-APNO	Método mais exato da família de conjunto de funções de base completo
$C_{p,m}^\circ$	Capacidade calorífica molar, a pressão constante.
CCSD(T)	Teoria dos conjuntos acoplados com substituições simples e duplas, e triplas calculadas pela teoria de perturbação
cert	Certificado
corr	Corrigido
cr	Cristalino
\bar{c}	Velocidade média das partículas de um gás
DFT	Teoria do funcional de densidade
DSC	Calorimetria diferencial de varrimento
E	Equivalente energético do calorímetro
E_i	Equivalente energético da bomba e seus conteúdos no estado inicial
E_f	Equivalente energético da bomba e seus conteúdos no estado final
EN (HOMA)	Aumento do comprimento de ligação médio como componente energética de diminuição de aromaticidade
E_{corr}	Energia de correlação eletrónica
E_{exata}	Energia exata do sistema
E_{HF}	Energia calculada com o método Hartree-Fock
f	Factor de correcção em experiências de calibração com ácido

	benzóico
FT-IR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
g	Fase gasosa
g	Variação de temperatura por unidade de tempo
g_i	Variação de temperatura, por unidade de tempo, no instante em que ocorre a temperatura média do período inicial
g_f	Variação de temperatura, por unidade de tempo, no instante em que ocorre a temperatura média do período final
g.p.	Grau de pureza
G3	Gaussian-3
G3(MP2)	Gaussian-3 com extrapolação de energias MP2
G4	Gaussian-4
GEO (HOMA)	Alternância das ligações como componente geométrica de diminuição de aromaticidade
H (QTAIM)	Densidade da energia eletrónica total
HBN	Número de átomos de hidrogénio capazes formar pontes de hidrogénio
HF	Hartree-Fock
HOMA	Modelo de Aromaticidade baseado no Oscilador Harmónico
HOMO	Orbital ocupada de maior energia
ign	Ignição
k (combustão)	Constante de proporcionalidade para as trocas de calor entre o sistema e a vizinhança
k (Calvet e DSC)	Constante de calibração
l	Espessura do orifício
LUMO	Orbital desocupada de menor energia
M	Massa molar
M06-2X	Funcional híbrido de Truhlar e Zhao
mel	Melinex
m_p	Massa de gás efundido
m_{exp}	Massa de cadinho experimental
m_{ref}	Massa do cadinho de referência
MP2	Teoria de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem
n	Quantidade de substância
n	Número de determinações independentes
N	Densidade numérica de moléculas (o número total de moléculas num determinado volume de gás)
NBO	Orbitais naturais de ligação
NICS	Desvios Químicos Independentes dos Núcleos
NICS(+1)	NICS 1 Å acima do plano do anel

NICS(+1) _{zz}	NICS(+1) associado ao vetor perpendicular ao plano do anel
$n_{\text{orifício}}$	Número de moléculas que atravessam um orifício
p	Pressão
pK_a	Constante de acidez em escala logarítmica
Q	Quantidade de energia fornecida ao sistema
QCISD(T)	Teoria de configuração-interação quadrática (QCI) com excitações simples e duplas, e triplas estimadas pela teoria de perturbação de Møller-Plesset
QTAIM	Teoria quântica dos átomos em moléculas
r	Aumento da temperatura do líquido calorimétrico, ao longo do tempo, em consequência da rotação da bomba
r	Raio do orifício
R	Constante dos gases ($R = 8.314471 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SCS-MP2	MP2 com a componente de spin escalada
SI	Sistema Internacional de Unidades
$S_N\text{Ar}$	Substituição nucleofílica aromática
sol	Solução
SP3	Número de átomos sp^3 não terminais e não incluídos no anel
SP2	Número de átomos sp^2 não terminais e não incluídos no anel
T	Temperatura expressa em kelvin
t_i	Instante de tempo inicial
t_f	Instante de tempo final
T_i	Temperatura no instante de tempo inicial
T_f	Temperatura no instante de tempo final
T_v	Temperatura da vizinhança
T_∞	Temperatura de convergência
$T_{m,i}$	Temperatura média do período inicial
$T_{m,f}$	Temperatura média do período final
$T_{\infty,i}$	Temperatura de convergência do período inicial
$T_{\infty,f}$	Temperatura de convergência do período final
T_m	Temperatura média
t_r	Instante de tempo em que se inicia a rotação da bomba
T_{reg}	Temperatura registada
u	Aumento de temperatura do fluido calorimétrico, ao longo do tempo
UV-Vis	Espectroscopia eletrónica de ultravioleta-visível
V	Volume
V_m	Volume molar

\bar{x}	Valor médio
wB97XD	Funcional de Head-Gordon e seus colaboradores que inclui uma correção empírica para forças dispersivas
Z	Frequência com que as moléculas de um gás embatem contra uma superfície
$\Delta_{cr}^g C_{p,m}^o$	Diferença entre a capacidade calorífica molar, a pressão constante, na fase gasosa, e a capacidade calorífica, a pressão constante, na fase cristalina
$\Delta_{cr,l}^g G_m^o$	Energia de Gibbs molar padrão, da fase condensada para a fase gasosa
$\Delta_c H_m^o$	Entalpia molar de combustão padrão
$\Delta_f H_m^o (cr)$	Entalpia molar de formação padrão, no estado cristalino.
$\Delta_{cr,l}^g H_m^o$	Variação molar de entalpia padrão, da fase condensada para a fase gasosa
$\Delta_{cr,l}^g H_m$	Variação molar de entalpia, da fase condensada para a fase gasosa
$\Delta_{cr,l}^g S_m^o$	Variação da entropia molar padrão, da fase condensada para a fase gasosa
$\Delta_{cr,l}^g S_m$	Variação da entropia molar, da fase condensada para a fase gasosa
$\Delta_{cr}^l H_m^o$	Entalpia molar de fusão padrão
$\Delta_{cr}^l S_m^o$	Entropia molar de fusão padrão
$\Delta_c u$	Energia mássica de combustão
$\Delta_c u^o$	Variação da energia mássica de combustão nas condições padrão ($p^o = 0.1 \text{ MPa}$)
$\Delta_c U_m^o$	Energia molar de combustão padrão
$\Delta U(PBI)$	Variação da energia interna relativamente ao processo de bomba isotérmico
ΔU_z	Variação de energia interna relativa às correcções para o estado padrão
ΔT_{ad}	Variação da temperatura em condições de adiabaticidade
ΔT_{corr}	Correcção da temperatura para condições de adiabaticidade
$\Delta_{int} E$	Energia de interação entre moléculas
$\Delta_{dim} E$	Energia de dimerização
σ_m	Desvio padrão do valor médio
σ	Número de simetria externo da molécula
θ	Temperatura expressa em graus Celsius
w_o	Factor de probabilidade de transmissão de moléculas através de um orifício (factor de Clausing)
ε_i	Capacidade calorífica dos conteúdos da bomba para o estado inicial

ε_f	Capacidade calorífica dos conteúdos da bomba para o estado final
ε_{cal}	Equivalente energético do calorímetro com a bomba vazia
δ	Desvio Químico
$\delta(A,B)$ (QTAIM)	Índice de deslocalização eletrónica entre o átomo A e o átomo B
ρ (QTAIM)	Densidade eletrónica
$\nabla^2\rho$ (QTAIM)	Laplaciano da densidade eletrónica
H (QTAIM)	Densidade da energia eletrónica total
ϕ	Velocidade de fluxo de calor
τ	Flexibilidade da molécula calculada de acordo com a equação de Dannenfelser e Yalkowsky
ψ	Função de onda
\hat{H}	Operador Hamiltoniano
\hat{K}_N	Operador da energia cinética do núcleo
\hat{K}_e	Operador da energia cinética dos eletrões
\hat{V}_{NN}	Operador da energia potencial de repulsão entre os núcleos
\hat{V}_{Ne}	Operador da energia potencial de atração entre os eletrões e os núcleos
\hat{V}_{ee}	Operador da energia potencial de repulsão entre os eletrões

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

Ao longo deste capítulo são descritas algumas propriedades químicas da pirimidina, a importância da mesma e o objetivo de um estudo termoquímico. Também é abordado de que modo é que a relação entre propriedades termodinâmicas experimentais e propriedades estruturais e químicas obtidas com recurso à química computacional, pode contribuir para a compreensão da natureza química de derivados da pirimidina e das moléculas em geral.

1.1. A Pirimidina

A pirimidina é uma diazina que possui um anel heterocíclico aromático de seis lados, com dois átomos de azoto no anel em posição 1,3 (figura 1.1). As outras diazinas, a piridazina e a pirazina, possuem os dois átomos de azoto em posição 1,2 e 1,4 (figura 1.1), respetivamente.

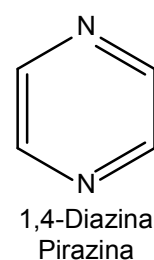
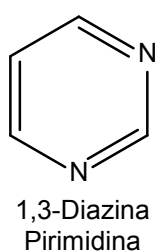
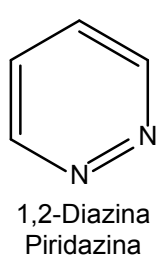


Figura 1.1. Fórmulas de estrutura da piridazina, pirimidina e pirazina.

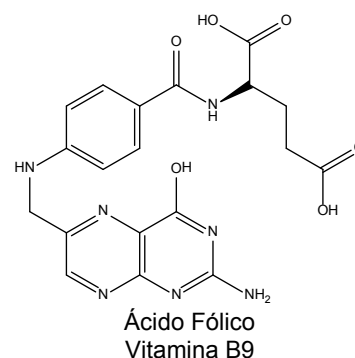
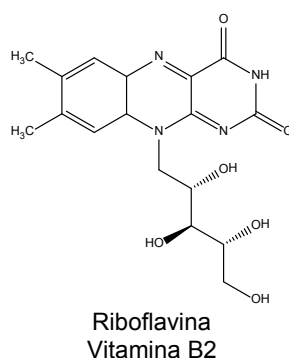
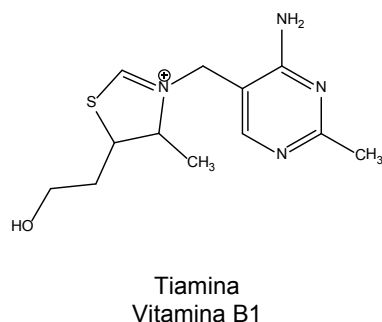
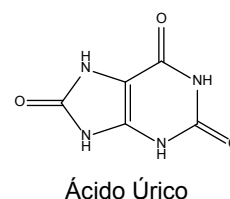
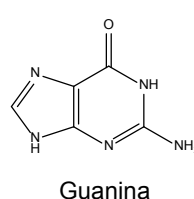
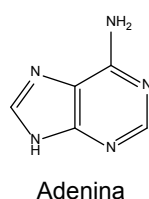
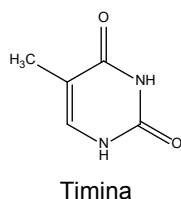
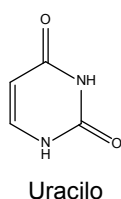
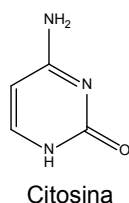


Figura 1.2. Fórmulas de estrutura de alguns derivados da pirimidina com importância biológica.

Dos três isômeros, o mais estudado tem sido a pirimidina devido à sua ocorrência quer em sistemas naturais, quer em produtos sintéticos com importância farmacêutica (figura 1.2).

Entre as substâncias naturais que contêm este anel, isolado ou fundido com outros anéis, encontram-se as cinco bases dos ácidos nucleicos, a citosina, o uracilo, a timina, a adenina e a guanina; o ácido úrico; e as vitaminas B1, B2 e B9, tiamina, riboflavina e ácido fólico (figura 1.2).

Em 1953, Watson e Crick propuseram, a partir de dados de raios X obtidos por Wilkins e Franklin, a estrutura em dupla hélice dos ácidos nucleicos [1], suportada por pontes de hidrogénio mantidas entre pares das suas bases, com o anel da pirimidina na sua estrutura (figura 1.3).

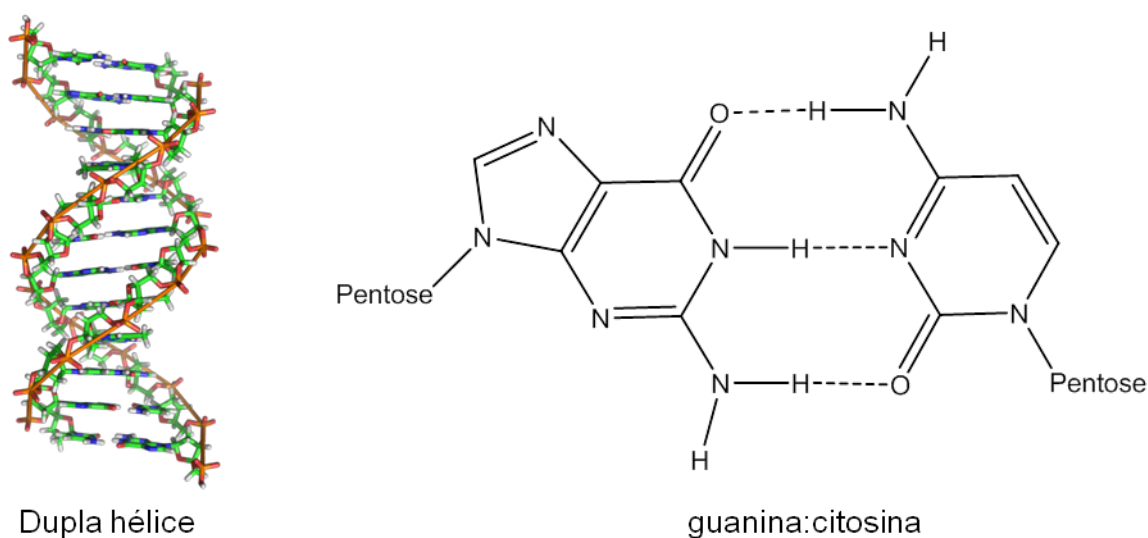


Figura 1.3. Estrutura em dupla hélice do DNA (esquerda) e exemplo das pontes de hidrogénio formadas entre duas bases (direita).

Os quatro átomos de carbono e os dois átomos de azoto do anel da pirimidina possuem hibridização sp^2 , sendo que cada átomo de azoto possui um par de eletrões não-partilhado. A pirimidina pode ser vista como um híbrido de ressonância das estruturas representadas na figura 1.4.

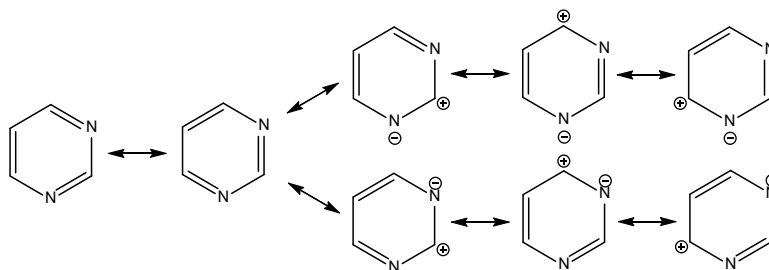


Figura 1.4. Estruturas contribuintes do híbrido de ressonância da pirimidina.

Os átomos de carbono do anel possuem menor densidade de carga do que o benzeno, sendo mais difícil de sofrerem reações com espécies eletrofílicas quando comparados com este último. A posição cinco é aquela que possui maior densidade eletrônica π , por isso, é nesse local que ocorre mais facilmente o ataque eletrofílico. Nas posições dois, quatro e seis ocorrem preferencialmente ataques por espécies nucleofílicas. Os desvios químicos de ressonância magnética nuclear de protão (^1H RMN) apresentados na tabela 1.1 suportam esta explicação. Os prótons em posição dois, quatro e seis, na pirimidina, são os mais desprotegidos e o desvio químico do protão em posição cinco é semelhante ao do protão do benzeno.

Tabela 1.1. Desvios químicos de ^1H RMN do benzeno e da pirimidina.

Molécula	$\delta\ ^1\text{H}$ / ppm		
Benzeno [2]	7.34		
Pirimidina [3]	$\delta\ ^1\text{H}$ (2) / ppm	$\delta\ ^1\text{H}$ (4 e 6) / ppm	$\delta\ ^1\text{H}$ (5) / ppm
	9.26	8.78	7.36

A pirimidina é uma base mais fraca ($\text{p}K_{\text{a}1} = 1.23$, $T = 293.15\text{K}$ [4], para o ácido conjugado) do que a piridina ($\text{p}K_{\text{a}} = 5.23$, $T = 298.15\text{K}$ [4], para o ácido conjugado), devido ao catião formado, após protonação de um átomo de azoto, ser desestabilizado pelo efeito indutivo atraiador de elétrons exercido pelo segundo azoto.

A partir dos comprimentos de ligação carbono-carbono, no estado gasoso, para o benzeno, piridina e pirimidina, apresentados na tabela 1.2, é possível verificar uma pequena mas real diminuição desse comprimento com o aumento do número de átomos de azoto no anel.

Tabela 1.2. Comprimentos de ligação médios do benzeno, piridina e pirimidina, no estado gasoso.

Molécula	C–C / Å	C–N / Å	Técnica
Benzeno [5]	1.399	---	Difração de elétrons
Piridina [6]	1.395	1.340	Espectroscopia de microondas
Pirimidina [7]	1.393	1.340	Difração de elétrons

1.2. A Termoquímica

Num estudo experimental de termoquímica molecular são determinados os parâmetros energéticos necessários para calcular a entalpia de formação de um composto, no estado gasoso. Esta entalpia pode ser relacionada com a sua estrutura e, a partir da entalpia de

formação de outros compostos, é possível estabelecer reações que permitam o cálculo da entalpia de determinada ligação ou interação química.

1.2.1. Diazinas

A aplicação dos dados termoquímicos ao estudo das diazinas permite avaliar a interação entre os átomos de azoto do anel e de que forma é que essa interação contribui para a estabilidade de cada molécula. No caso das diazinas, existem na literatura entalpias de formação para os três isómeros, no estado de gás ideal, sem qualquer influência de interações intermoleculares. Construindo reações hipotéticas como as representadas pelas equações químicas da figura 1.5, em que o número e tipo de ligações são iguais tanto nos reagentes como nos produtos, é possível calcular entalpias de reação que resultam apenas dos diferentes ambientes químicos que os átomos das moléculas possuem, neste caso, da interação entre os átomos de azoto nas diazinas.

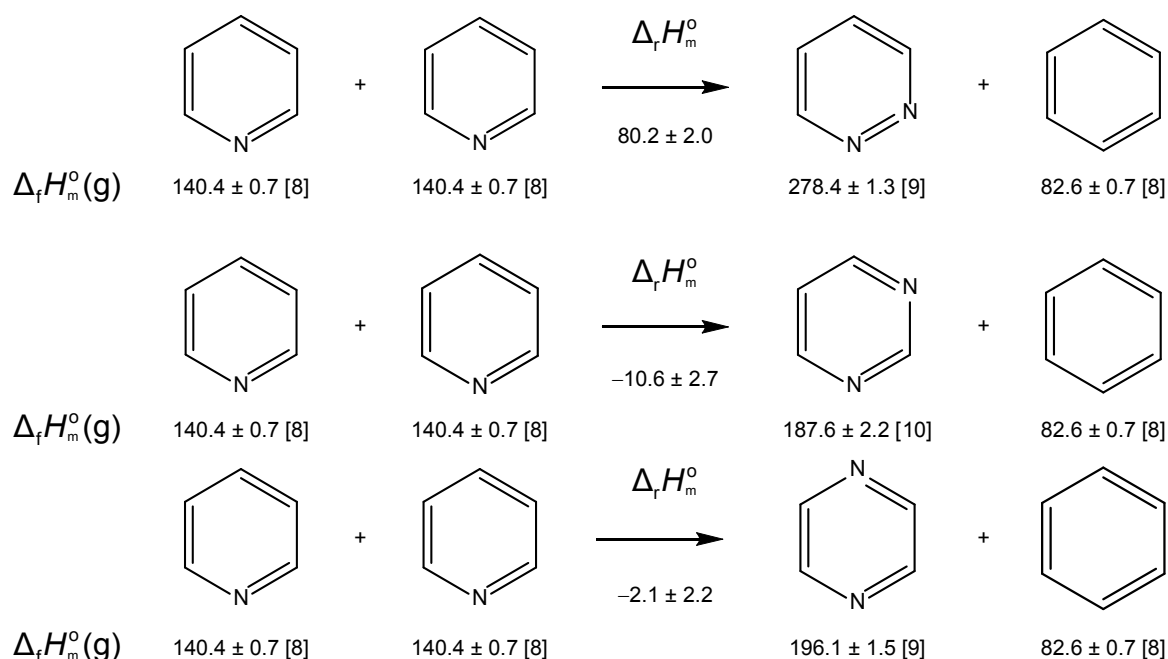


Figura 1.5. Reações para o cálculo das entalpias de interação dos átomos de azoto nas diazinas (todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

A partir das entalpias de reação calculadas é possível concluir que existe interação entre os átomos de azoto nos anéis das diazinas, que na piridazina essa interação é entalpicamente desfavorável, na pirimidina a interação é favorável e na pirazina a interação não produz qualquer efeito entálpico dentro da incerteza experimental. As entalpias de reação apresentadas permitem ainda saber a magnitude do efeito.

O próximo passo é propor hipóteses que expliquem estes efeitos entálpicos.

As estruturas de ressonância da pirimidina (figura 1.4) permitem explicar a estabilização desta em relação à pirazina. O efeito mesomérico na pirazina obrigaria um dos átomos de azoto, atraído de eletrões por efeito indutivo e mesomérico, a ficar com a carga positiva, o que explica o facto da reação da figura 1.5 para a pirazina ser atérmica dentro da incerteza experimental.

Outra hipótese que explica a estabilização da pirimidina é o efeito anomérico intramolecular no plano do anel, proposto por Schleyer *et al.* [11-13], entre a orbital ocupada pelo par de eletrões não-partilhado de cada átomo de azoto do anel, n_N , e a orbital antiligante da ligação σ carbono-azoto, $\sigma^*(C-N)$ (figura 1.6). No caso de esta explicação ser válida, a estabilização entálpica verificada na pirimidina em relação às duas moléculas da piridina, -10.6 ± 2.7 , deve-se ao facto deste efeito anomérico ($n_N \rightarrow \sigma^*(C-N)$) ser mais forte do que o possível efeito anomérico no plano do anel da piridina, $n_N \rightarrow \sigma^*(C-C)$ (figura 1.6). Isto está de acordo com o facto da orbital antiligante da ligação C-N ser melhor aceitadora do que a orbital antiligante da ligação C-C [14]. Na pirazina, os quatro efeitos anoméricos ($n_N \rightarrow \sigma^*(C-N)$) são cancelados pelos dois efeitos anoméricos do mesmo tipo, em cada uma das piridinas, presentes nos reagentes, sendo a respetiva reação, apresentada na figura 1.5, atérmica.

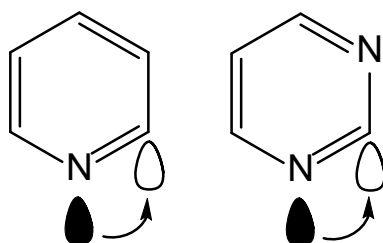


Figura 1.6. Orbitais envolvidas no efeito anomérico presente na piridina (esquerda) e pirimidina (direita).

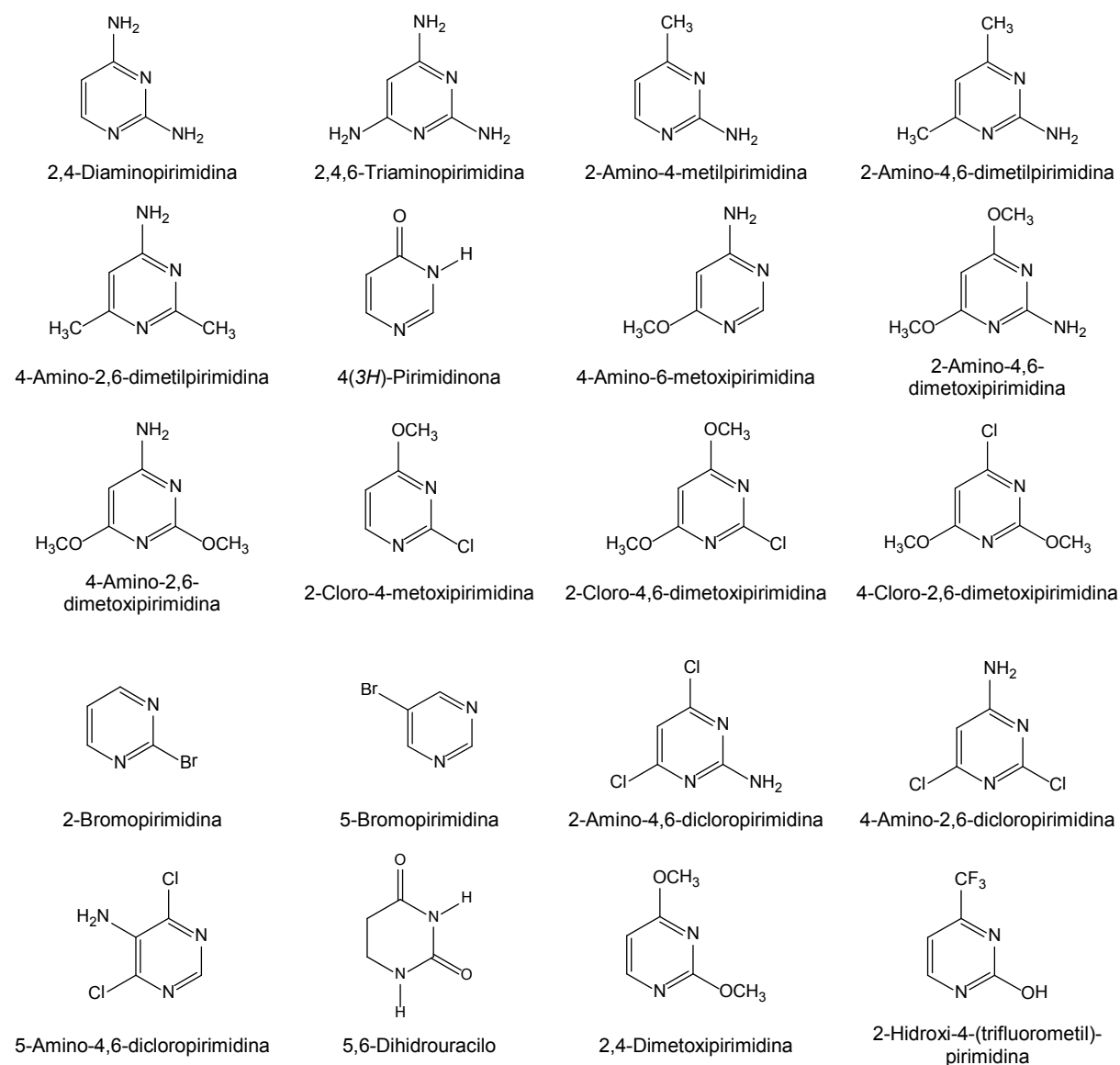
A forte instabilização calculada para a piridazina, pode ser explicada através da repulsão entre pares de eletrões não-ligantes dos átomos de azoto em posição adjacente, conforme foi sugerido por Pitzer [15] e Mulliken [16,17]. Contudo, Schleyer *et al.* [11] e Sanderson [18,19] concluíram que a instabilidade da piridazina em relação aos outros dois isómeros da diazina é devida à repulsão entre o par de eletrões não-partilhado de cada átomo de azoto e o par de eletrões da ligação $\sigma(N-N)$, o chamado efeito desestabilizador de ligações devido ao par não-ligante [18,19].

O passo seguinte numa análise termoquímica seria relacionar estes efeitos com moléculas com características semelhantes (por exemplo, com benzenos dissubstituídos com átomos de flúor, fortemente eletronegativos, ou com grupos nitro, atraidores de eletrões por efeito indutivo e mesomérico) ou propriedades estruturais e químicas das diazinas. Por exemplo, a concentração de densidade eletrónica na piridazina reflete-se no seu momento dipolar, 4.22 ± 0.02 D [5], mais elevado do que o da piridina, pirimidina ou pirazina, 2.215 ± 0.010 D [5], 2.334 ± 0.010 D [5] e 0 D, respetivamente.

Outra forma de obter parâmetros energéticos é recorrendo à química computacional, cujos resultados são, por norma, mais rápidos do que os obtidos experimentalmente e não dependem da qualidade das técnicas, das amostras ou dos operadores. Contudo, com o aumento da complexidade dos sistemas é necessário recorrer a níveis de teoria inferiores e torna-se fundamental verificar a exatidão dos resultados por comparação com os valores experimentais.

1.2.2. Âmbito do trabalho

Neste trabalho são obtidos parâmetros termodinâmicos para derivados da pirimidina substituídos com grupos amina, cloro, hidroxilo, mercapto, metilo, metoxilo, trifluorometilo e um derivado da piridina substituído com o grupo mercapto, cujos nomes e fórmulas de estrutura são apresentados na figura 1.7.



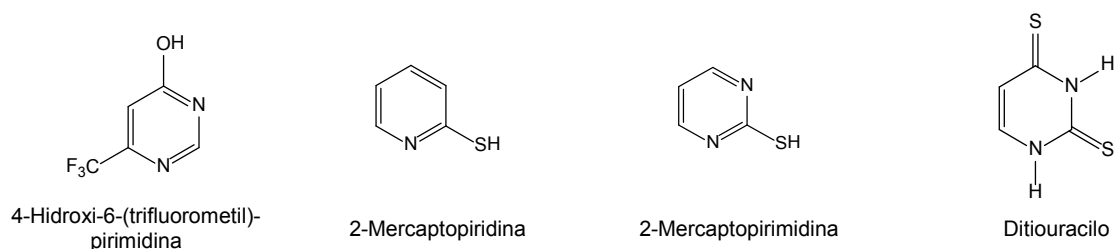


Figura 1.7. Nomes e fórmulas de estrutura dos compostos estudados.

A entalpia de formação na fase condensada pode ser obtida através de calorimetria de combustão em bomba estática ou rotativa. Somando a entalpia de transição da fase condensada para o estado gasoso, obtida através de efusão de Knudsen ou microcalorimetria Calvet, é possível calcular a entalpia de formação para a molécula isolada no estado gasoso. O valor da entalpia pode ser relacionado com a posição dos substituintes e com outras propriedades acessíveis por química computacional, permitindo aprofundar o conhecimento de alguns conceitos fundamentais de química-física orgânica descritas na secção 1.3.

Quanto aos parâmetros termodinâmicos relativos a transições de fase obtidos através de efusão de Knudsen, microcalorimetria Calvet e calorimetria diferencial de varrimento (DSC) serão interpretados, nalguns casos, em termos da força das interações intermoleculares e organização das moléculas.

Na tabela 1.3, são apresentadas as técnicas usadas nas determinações efetuadas para cada composto.

Tabela 1.3. Técnicas experimentais usadas para cada composto.

Composto	Tipo de calorímetro de Combustão	Sublimação/vaporização	Fusão
2,4-Diaminopirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
2,4,6-Triaminopirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
2-Amino-4-metilpirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
4(3 <i>H</i>)-Pirimidinona	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
4-Amino-6-metoxipirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	Bomba Estática	Efusão de Knudsen	---
2-Cloro-4-metoxipirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
..../..			

..../..

4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
2-Bromopirimidina	Bomba Rotativa	Microcalorimetria Calvet	DSC
5-Bromopirimidina	Bomba Rotativa	Microcalorimetria Calvet	DSC
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
5-Amino-4,6-dicloro-pirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
5,6-Dihidouracilo	Bomba Estática	Efusão de Knudsen e Microcalorimetria Calvet	---
2,4-Dimetoxipirimidina	Bomba Estática	Microcalorimetria Calvet	DSC
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	DSC
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	DSC
2-Mercaptopiridina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
2-Mercaptopirimidina	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---
Ditiouracilo	Bomba Rotativa	Efusão de Knudsen	---

1.3. Conceitos de química-física orgânica

1.3.1. Pontes de hidrogénio intramoleculares $X-H\cdots N_{\text{anel}}$

Um fator que pode influenciar a estabilidade entálpica de derivados da pirimidina é a possibilidade de formação de pontes de hidrogénio intramoleculares entre os átomos de hidrogénio dos grupos substituintes e os átomos de azoto do anel, quando estes se encontram em posição adjacente.

Através da análise estrutural de pontes de hidrogénio de um vasto número de moléculas, Baker e Hubbard [20] definiram uma regra geométrica para a sua identificação que será usada na discussão dos resultados obtidos. De acordo com este estudo, para uma ponte de hidrogénio $X_d-H\cdots X_{ac}-C$, a distância entre o hidrogénio e o átomo aceitador $[d(H\cdots X_{ac})]$ deve ser menor do que 2.5 Å, a distância entre os dois átomos mais eletronegativos $[d(X_d\cdots X_{ac})]$ deve ser menor do que 3.5 Å e o ângulo entre a ligação X_d-H e o átomo aceitador X_{ac} $[\theta < (X_d-H\cdots X_{ac})]$ deve ser maior de que 120°. Quanto ao ângulo entre o átomo de hidrogénio e a ligação $X_{ac}-C$ $[\varphi < (H\cdots X_{ac}-C)]$, é mais favorável quando o átomo de hidrogénio está na direção do par de eletrões não-ligante do átomo aceitador, embora esta condição não seja essencial para que existam pontes de hidrogénio. De facto, existem pontes de hidrogénio quando este ângulo (φ) é superior a 90°, devido ao carácter difuso das orbitais ocupadas pelos pares de eletrões não-ligantes [20-22].

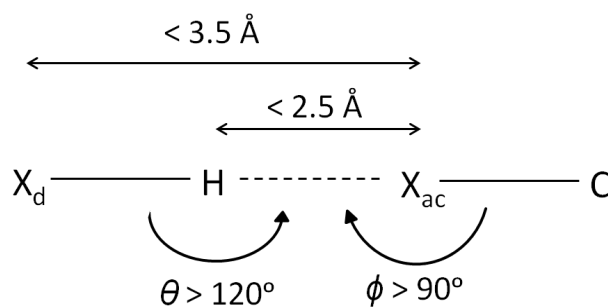


Figura 1.8. Regras geométricas para identificar pontes de hidrogénio.

Existem, pelo menos, três métodos habitualmente usados para se calcular a entalpia de uma ponte de hidrogénio intramolecular de moléculas no estado gasoso [23]:

- (I) O método *cis-trans*, em que é calculada computacionalmente a energia de cada conformação e se admite que a diferença de energia entre as duas conformações corresponde à entalpia de formação de uma ponte de hidrogénio (figura 1.9).

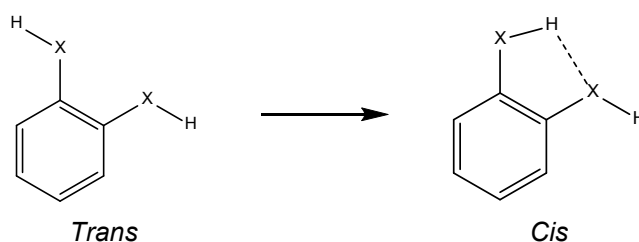


Figura 1.9. Equação química aplicada no método *Cis-Trans*.

- (II) Através de reações isodésmicas, em que a entalpia de reação, experimental ou computacional, corresponde à entalpia de formação de uma ponte de hidrogénio (figura 1.10).

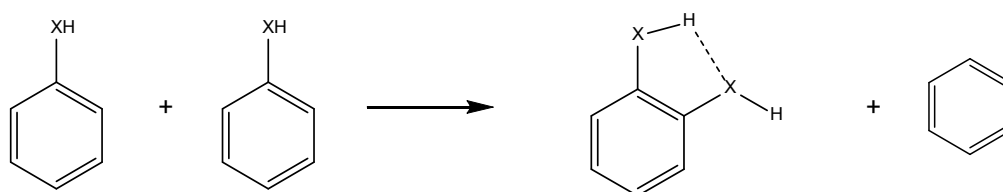


Figura 1.10. Equação química que exemplifica o método de reações isodésmicas.

- (III) O método *orto-para*, em que a diferença entre a entalpia de formação de um isómero com dois grupos em posição *orto* e a entalpia de formação de outro isómero com dois grupos em posição *para* corresponde à entalpia de formação de uma ponte de hidrogénio (figura 1.11)

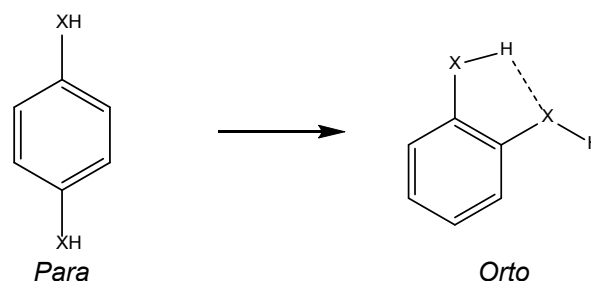


Figura 1.11. Equação química que representa o método *Orto-Para*.

A exatidão dos três métodos varia de caso para caso. Contudo, para o tipo de ligações intramoleculares que se pretendem estudar, $X-H \cdots N_{\text{anel}}$, é difícil distinguir alguns efeitos que podem contribuir para a estabilidade entálpica destas moléculas:

- Ausência de repulsão entre o hidrogénio do grupo funcional e um hidrogénio em posição adjacente.
- Aumento de conjugação devido ao aumento de planaridade de alguns grupos funcionais, quando estão em posição adjacente aos átomos de azoto do anel [24].
- Possível diminuição da repulsão entre o par de eletrões não-partilhado do átomo mais eletronegativo do grupo funcional e o par de eletrões não-partilhado do átomo de azoto do anel, quando o hidrogénio do grupo funcional passa da posição *trans* para *cis*.
- Aumento de conjugação devido à posição do par de eletrões não-ligante do grupo funcional em relação ao do átomo de azoto do anel.
- Formação de uma ponte de hidrogénio.

Desta forma, a Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM) [25,26], que descreve a estrutura molecular em termos de densidade eletrónica, foi usada para detetar a presença de pontes de hidrogénio intramoleculares. Nesta teoria, o núcleo de um átomo é considerado um ponto no espaço que atrai a densidade eletrónica que o rodeia e uma ligação química entre dois núcleos é definida como uma linha de máxima densidade eletrónica que os liga. Se a densidade eletrónica atinge um máximo em todas as direções nos núcleos, na linha que os liga deve ser atingido, num determinado ponto, um mínimo de densidade eletrónica nessa direção (figura 1.12).

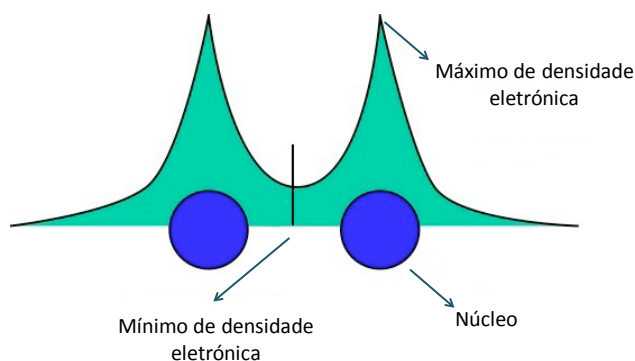


Figura 1.12. Densidade eletrônica numa ligação química.

Estes pontos no espaço de máxima e mínima densidade eletrônica são chamados pontos críticos dos núcleos e das ligações, respetivamente. Para além deste tipo de pontos críticos, também existem pontos críticos entre as várias ligações que formam um anel (ou estruturas mais complexas). Os átomos, ligações e anéis são caracterizados pelas propriedades destes pontos [26]. Assim, a presença de um ponto crítico, entre o átomo de hidrogénio de um grupo funcional e o átomo de azoto do anel, é usada para avaliar existência de uma ponte de hidrogénio intramolecular em derivados da pirimidina. Por outro lado, para avaliar a força da ligação de um modo semi-quantitativo, são usadas, as propriedades destes pontos críticos (figura 1.13), tais como a densidade eletrônica (ρ), que foi correlacionada com energias de ligação para diferentes tipos de interações [27-29]; o Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$), que indica que a densidade eletrônica está mais concentrada na região entre os átomos, quando os valores são negativos, ou nos próprios átomos, quando os valores são positivos [26]; e a densidade da energia eletrônica total (H), que é mais negativa quanto mais os átomos envolvidos na ligação partilham os seus eletrões [30]. Assim, quanto mais forte uma ligação, maior a densidade eletrônica [26] e mais negativos são os valores do Laplaciano da densidade eletrônica e da densidade da energia eletrônica total [26,31].

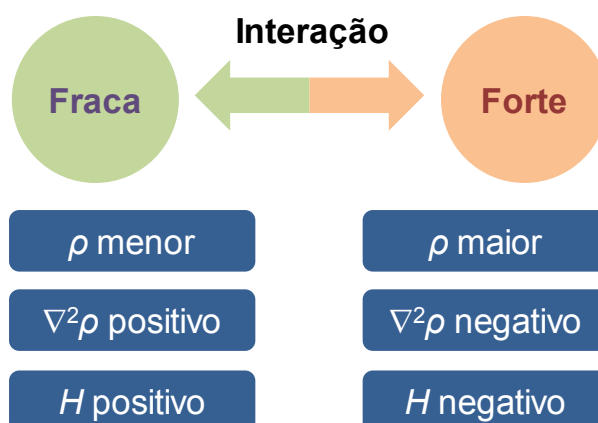


Figura 1.13. Esquema que representa a relação entre a força de uma interação e as propriedades dos pontos críticos, em que ρ é a densidade eletrônica, $\nabla^2\rho$ é o Laplaciano da densidade eletrônica e H é a densidade da energia eletrônica total.

1.3.2. Aromaticidade

Uma molécula aromática é caracterizada por uma estrutura cíclica planar com eletrões deslocalizados que vão provocar uma estabilidade adicional em relação a uma estrutura hipotética sem deslocalização eletrónica [32-34]. Através de reações isodésmicas adequadas (figura 1.14) é possível calcular a entalpia resultante da deslocalização eletrónica no anel da pirimidina, devido à interação entre os grupos substituintes e os átomos de azoto do anel, e relacionar com diferentes critérios de aromaticidade.

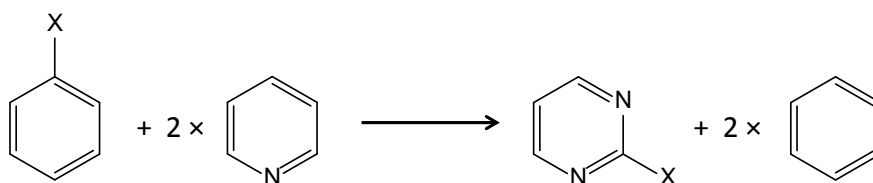
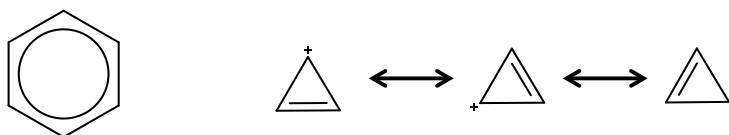


Figura 1.14. Equação química que exemplifica a reação isodésmica usada para calcular a entalpia resultante da deslocalização eletrónica, devido a um grupo substituinte (X) e aos átomos de azoto do anel da pirimidina.

1.3.2.1. Regra de Hückel

Segundo a regra de Hückel, um anel planar é aromático quando o número de eletrões π nesse anel é igual a $4n+2$, tendo n o valor de zero ou um número inteiro [32]. O exemplo mais conhecido é o benzeno (figura 1.15), que possui 6 eletrões π e $n=1$. A molécula aromática mais pequena que segue esta regra é o catião ciclopropenilo (figura 1.15), com 2 eletrões π e $n = 0$. Seria de esperar que esta molécula possuísse uma ligação dupla e que o carbono que não participasse nessa ligação tivesse uma carga positiva. Contudo, cada carbono está ligado aos outros por uma ligação com uma ordem entre simples e dupla e a carga positiva está distribuída igualmente pelos três átomos de carbono [35].

No caso de anéis que possuem $4n$ eletrões π , sendo n um número inteiro, podem ser considerados antiaromáticos.



Benzeno: $e^-(\pi) = 6, n = 1$

Catão ciclopropenilo: $e^-(\pi) = 2, n = 0$

Figura 1.15. Estrutura do benzeno e estruturas contribuintes do catião ciclopropenilo.

1.3.2.2. Desvios químicos independentes dos núcleos

A corrente magnética num anel aromático (figura 1.16), associada aos eletrões π quando estes são submetidos a um campo magnético, faz com que os núcleos no centro do anel fiquem mais protegidos, enquanto os da periferia do anel ficam mais desprotegidos [36], sendo esta tendência invertida em anéis antiaromáticos [37-39].

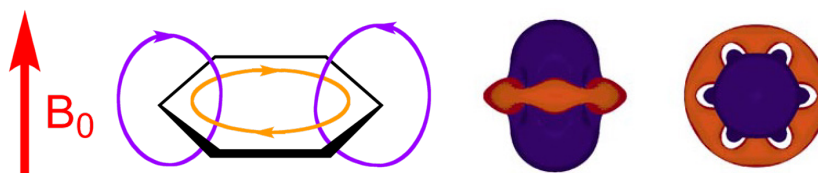


Figura 1.16. Correntes magnéticas resultantes de um campo magnético aplicado (B_0) na molécula do benzeno, em que o azul indica proteção e o amarelo indica desproteção [36].

Por exemplo, o desvio químico dos prótons do benzeno é $\delta = 7.3$ [2], enquanto os prótons associados à ligação dupla no ciclohexeno possuem um desvio químico de $\delta = 5.7$ [2]. Outro exemplo é o [18]anuleno (figura 1.17), planar e aromático segundo a regra Hückel, cujos prótons no interior do anel possuem $\delta = -3.0$ e, no exterior, $\delta = 9.3$. Enquanto no caso do dianião do [18]anuleno, $C_{18}H_{18}^{2-}$, antiaromático, os prótons do interior do anel são mais desprotegidos, $\delta = 20.8$ e $\delta = 29.5$, do que os prótons do exterior, $\delta = -1.1$ [40].

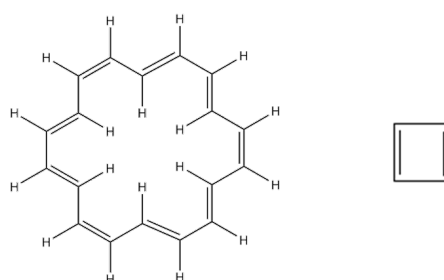


Figura 1.17. Fórmula de estrutura do [18]anuleno (esquerda) e ciclobutadieno (direita).

Para comparar a corrente magnética de vários anéis, Schleyer *et al.* [41] propuseram os Desvios Químicos Independentes dos Núcleos (NICS), em que um desvio químico virtual é calculado computacionalmente para o centro geométrico de um anel (figura 1.18). Para se respeitar a convenção dos desvios químicos determinados por RMN, o sinal dos valores calculados é invertido. Desta forma, anéis aromáticos têm valores de NICS negativos e anéis antiaromáticos têm valores de NICS positivos. Por exemplo, o valor de NICS para o benzeno é de -9.7 [41] e o valor NICS para o ciclobutadieno (figura 1.16), um anel antiaromático, é de 27.6 [41]. De modo a minimizar a influência da corrente eletrónica das

ligações σ no desvio químico calculado (figura 1.17), Schleyer *et al.* propuseram o cálculo de NICS 1 Å acima do plano do anel (NICS(+1)) [42] e, mais tarde, o valor de NICS associado ao vetor perpendicular ao plano do anel (NICS(+1)_{zz}) [43].

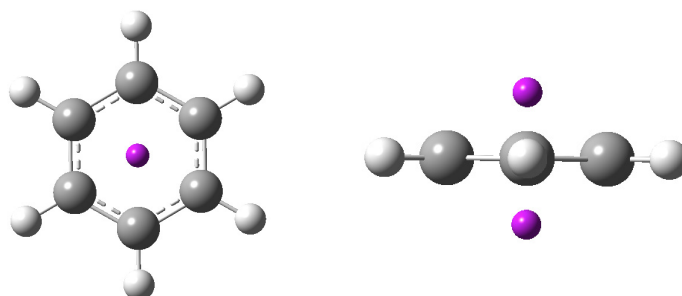


Figura 1.18. NICS do benzeno no plano do anel (esquerda) e fora do plano do anel (direita).

1.3.2.3. Modelo de aromaticidade baseado no oscilador harmónico

Moléculas aromáticas possuem, normalmente, uma menor alternância das ligações do anel [44]. Tendo como referência uma distância ótima para uma molécula aromática com um sistema π totalmente deslocalizado e duas fontes de diminuição de aromaticidade do anel, a maior alternância das ligações (GEO) e o aumento do comprimento de ligação médio (EN), Krygowsky formulou o Modelo de Aromaticidade baseado no Oscilador Harmónico (HOMA) [45,46] (1.1), que pode ser aplicado a derivados benzénicos, anéis heterocíclicos e anéis fundidos [47].

$$\text{HOMA} = 1 - \text{EN} - \text{GEO} = 1 - \alpha(R_{\text{opt}} - R_{\text{av}})^2 - \alpha/n \cdot \sum [R_{\text{av}} - R_i]^2 \quad (1.1)$$

Ambas as fontes de perda de aromaticidade, EN e GEO, têm um custo energético associado, mas convencionou-se chamar ao aumento do comprimento de ligação médio a componente energética (EN) e à alternância das ligações como a componente geométrica (GEO). Nesta equação (1.1), n é o número de ligações de um anel; R_{av} é o comprimento médio das ligações do anel; R_i é o comprimento de uma determinada ligação; e α é uma constante empírica escolhida para que o valor de HOMA seja igual a 0 para as estruturas hipotéticas de Kékule de um sistema aromático, com ligações simples e duplas localizadas, e igual a 1 para um sistema em que o comprimento de todas as ligações é igual ao comprimento de ligação ótimo, R_{opt} . Recentemente, foram publicadas na literatura outras parametrizações deste método, denominadas de HOMED [48] e HOMEHD [49].

1.3.2.4. Critérios de aromaticidade baseados nas propriedades eletrônicas

Conforme foi mencionado para a análise de pontes de hidrogénio intramoleculares (secção 1.3.1), a Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM) [25,26] permite analisar as propriedades eletrônicas das moléculas. Vários autores [50-52] relacionaram o aumento de densidade eletrónica (ρ), do Laplaciano da densidade eletrónica ($\nabla^2\rho$) e da densidade da energia eletrónica total (H) do ponto crítico de um anel com o aumento de aromaticidade. Outro parâmetro obtido por esta teoria é o índice de deslocalização eletrónica, $\delta(A,B)$, que permite quantificar a partilha de eletrões entre quaisquer dois átomos, A e B, numa molécula [26]. De acordo com Bader *et al.* [53,54], a deslocalização eletrónica no benzeno é mais extensa entre os átomos de carbono do anel em posição um e quatro do que em posição um e três, apesar da distância dos carbonos em posição *meta* ser menor do que a dos carbonos em posição *para*, o que levou Poeter *et al.* [55] a propor a média dos índices de deslocalização eletrónica em posição *para* (1.2) como índice de aromaticidade.

$$PDI = \frac{\delta(1,4) + \delta(2,5) + \delta(3,6)}{3} \quad (1.2)$$

Outra métrica de aromaticidade que recorre à densidade eletrónica dos pontos críticos das ligações de um anel baseia-se na definição de entropia de Shannon [56] (1.3), em que p_i é probabilidade da ocorrência de i . Este critério foi formulado por Noorzadeh e Shakerzadeh [57] e intitula-se de aromaticidade de Shannon.

$$S = -\sum_i p_i \ln(p_i) \quad (1.3)$$

De acordo com Parthasarathi e Subramanian [58], a informação da força de uma ligação química está contida na densidade eletrónica do seu ponto crítico (ρ_i). Assim, para cada ligação presente num anel aromático de N lados é possível calcular uma entropia local, S_i (1.4), em que p_i é definido por (1.5), ou seja, a densidade eletrónica de um determinado ponto crítico a dividir pela densidade eletrónica de todos os pontos críticos. Assim, a entropia total de um anel (1.6) será a soma de todas as entropias locais definidas para cada ligação.

$$S_i = -p_i \ln(p_i) \quad (1.4)$$

$$p_i = \frac{\rho_i}{\sum_{i=1}^N \rho_i} \quad (1.5)$$

$$S_{\text{tot}} = \sum_{i=1}^N S_i \quad (1.6)$$

Num sistema perfeitamente aromático, a densidade eletrónica seria igual para todos os pontos críticos das ligações do anel e $p_i = 1 / N$. Substituindo $p_i = 1 / N$ na expressão (1.4), para se calcular a entropia local de cada ligação num anel perfeitamente aromático, e somando todas as entropias locais de um anel de N lados para se obter a entropia total para este mesmo anel (1.6), é possível concluir que $S_{\text{max}} = \ln(N)$. Desta forma, Noorizadeh e Shakerzadeh [57] definiram uma entropia máxima para cada anel, calculada a partir do seu número de ligações. A esta entropia subtraíram a entropia total de cada anel, calculada através das expressões (1.4), (1.5) e (1.6), e obtiveram a aromaticidade de Shannon (1.7). O valor de aromaticidade de Shannon obtido traduz o grau de antiaromaticidade da molécula. Por exemplo, no benzeno, em que a densidade eletrónica de cada ligação é igual para todas as ligações, a entropia total será igual à entropia máxima e o grau de antiaromaticidade será zero.

$$\text{Aromaticidade de Shannon} = S_{\text{max}} - S_{\text{tot}} \quad (1.7)$$

1.3.2.5. Entalpia de Hidrogenação do Uracilo

Será o uracilo aromático? Alguns livros descrevem o uracilo, que existe predominantemente sob a forma cetónica [59-64] (figura 1.19), como sendo aromático [65,66], outros como sendo não-aromático [67]. Contudo, esta não-aromaticidade da forma cetónica é compensada por ligações mais fortes da estrutura amida [$D(\text{C}=\text{O}) = (178.8 \pm 0.2) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $D(\text{N}-\text{H}) = (107.6 \pm 0.1) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [68]], em relação à forma enólica [$D(\text{C}-\text{O}) = (112.4 \pm 0.6) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $D(\text{O}-\text{H}) = (90 \pm 3) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [68]] [69]. A estrutura do uracilo sugere que esta seja uma molécula não-aromática devido a só ter um par de eletrões π no anel, contudo, a presença de estruturas de ressonância do tipo II, III ou IV (figura 1.19) poderiam contribuir para aumentar a aromaticidade em relação a uma estrutura do tipo I. Sun e Nicklaus [70] concluíram que o uracilo é não-aromático de acordo com os valores de NICS, mas demonstraram que a contribuição das estruturas de ressonância zwitteriónicas para a estrutura da molécula é maior no uracilo do que na pirimidina. Cyransky *et al.* [71]

concluíram, com base no HOMA, que a aromaticidade do uracilo se situa entre a de uma estrutura não-aromática e a aromaticidade do benzeno.

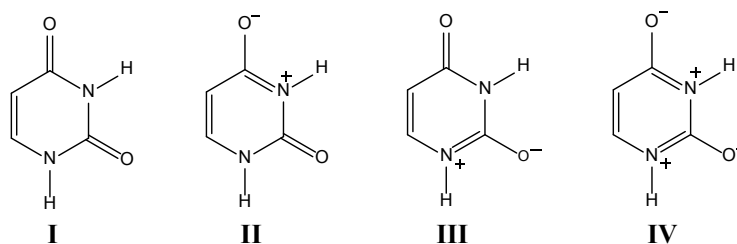


Figura 1.19. Estruturas de ressonância do uracilo.

Assim, a entalpia de hidrogenação do uracilo (figura 1.20), calculada a partir da entalpia de formação, no estado gasoso, do uracilo, existente na literatura, e do 5,6-dihidrouracilo, obtida neste trabalho, será usada como uma medida experimental da aromaticidade do uracilo, por comparação com a entalpia de hidrogenação de outras moléculas. Por outro lado, a hidrogenação do uracilo também tem um papel fundamental no catabolismo de pirimidinas [72-74] e a entalpia derivada neste trabalho para a reação de hidrogenação pode ser usada para testar métodos computacionais aplicados na investigação de outros assuntos.

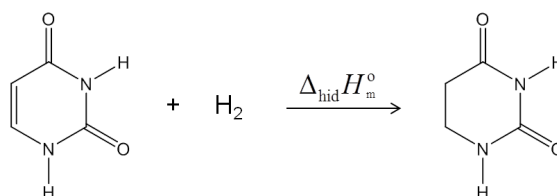


Figura 1.20. Equação química que representa a hidrogenação do uracilo.

Computacionalmente, o estudo da hidrogenação do uracilo será alargado à fase aquosa, um meio mais polar, onde as estruturas de ressonância zwitteriônicas, também elas mais polares, podem ter uma contribuição maior na estrutura da molécula e, assim, influenciar a aromaticidade do uracilo.

Após a escolha de métodos computacionais adequados, o estudo da entalpia de hidrogenação, no estado gasoso e no estado aquoso, será alargado ao 1,3-dimetiluracilo e ao ditiouracilo.

1.3.3. Tautomerismo

Vários derivados da pirimidina substituídos com o grupo hidroxilo ou com o grupo mercapto podem existir num equilíbrio entre as duas formas tautoméricas representadas na

figura 1.21, ou seja, entre a forma cetónica e a forma enólica e entre a forma tiocetónica e tioenólica, respetivamente.

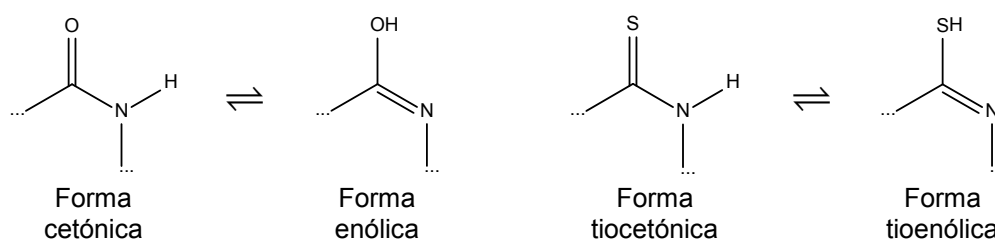


Figura 1.21. Equilíbrio tautomérico entre a forma cetónica e a forma enólica e entre a forma tiocetónica e tioenólica.

1.3.3.1. 4-Hidroxipirimidina/4(3*H*)-pirimidinona

A 4-hidroxipirimidina, no estado gasoso, pode existir em equilíbrio tautomérico com duas formas cetónicas [75,76], a 4(3*H*)-pirimidinona e a 4(1*H*)-pirimidinona. Ainda assim, trata-se de um sistema mais simples do que as bases nucleicas que apresentam um equilíbrio entre várias conformações e formas tautoméricas [77]. Desta forma, a influência do equilíbrio ceto-enol na entalpia de formação, no estado gasoso, da 4-hidroxipirimidina (figura 1.22) será avaliado por cálculos teóricos e comparado com valores obtidos por espectroscopia, também para o estado gasoso, existentes na literatura [75,76].

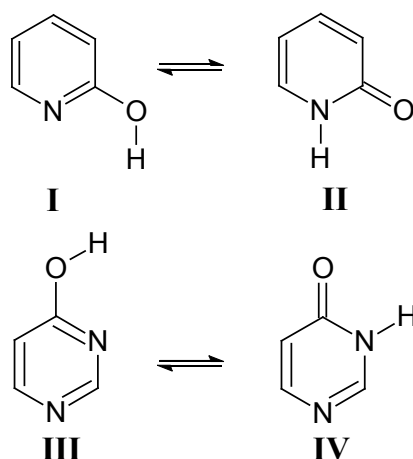


Figura 1.22. Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxipiridina (I) e a 2-piridinona (II), e entre a 4-hidroxipirimidina (III) e a 4(3*H*)-pirimidinona (IV).

Uma comparação do equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxipiridina e a 2-piridinona (figura 1.22), um sistema modelo para reações que envolvam a transferência do protão [78-81], será efetuada, dado que nesse sistema a forma enólica é favorecida [78]. No entanto, quando um átomo de azoto entra na posição *para* em relação ao grupo hidroxilo para dar

origem à 4-hidroxipirimidina/4(3*H*)-pirimidinona, o equilíbrio passa a favorecer a forma cetônica. A influência da entropia, aromaticidade, pontes de hidrogénio intramoleculares, deslocalização eletrónica e força da ligação N–H na forma cetónica, será investigada. As conclusões obtidas serão usadas para compreender como controlar o equilíbrio ceto-enol na fase gasosa em anéis heterocíclicos azotados e justificar a preferência tautomérica nas bases nucleicas.

1.3.3.2. 6-Trifluoro-4-hidroxipirimidina/6-trifluoro-4(3*H*)-pirimidinona

Através do acordo entre os valores experimentais e computacionais obtidos para isomerização entre a 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina e 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidinas (figura 1.23), considerando a contribuição de todas as formas tautoméricas e conformações, é possível avaliar o equilíbrio tautomérico quando se insere o grupo trifluorometilo no anel da 4-hidroxipirimidina para se obter a 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina (figura 1.23). Desta forma, serão verificadas as conclusões obtidas para equilíbrio tautomérico entre a 4-hidroxipirimidina e a 4(3*H*)-pirimidinona sem qualquer substituinte adicional no anel.

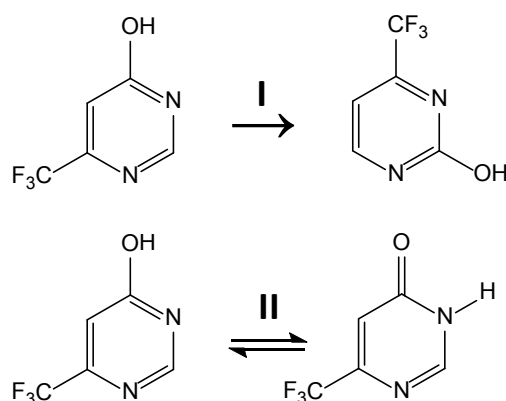


Figura 1.23. Equações químicas que representam a isomerização da 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina para a 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina (I), e o equilíbrio tautomérico entre a 6-trifluoro-4-hidroxipirimidina e a 6-trifluoro-4(3*H*)-pirimidinona (II).

1.3.3.3. 2-Mercaptopiridina/2-piridinotona, 2-mercaptopirimidina/2-pirimidinotona e 2,4-dimercaptopirimidina/ditiouracilo

O equilíbrio tautomérico entre a 2-mercaptopiridina e a 2-piridinotona (figura 1.24), em solução, depende bastante da solvatação e da autoassociação das moléculas: a forma tioenólica existe sobretudo em solventes não-polares [82,83] e a forma tiocetónica, em solventes polares [84-86]. Contudo, Moran *et al.* [87], através de um estudo calorimétrico e

de FT-IR a várias temperaturas em solução, concluíram que a 2-piridinotiona era mais estável do que a 2-mercaptopiridina, mesmo em solventes apolares. No estado gasoso, vários autores concluíram recorrendo a estudos espectroscópicos [88-90] que a 2-mercaptopiridina era favorecida. Contudo, estudos teóricos, para o estado gasoso, dividem-se entre as duas formas tautoméricas [89,91-93] e, nalguns casos, apesar de também identificarem a 2-mercaptopiridina como o tautómero mais favorável, não estão em acordo quantitativo com os valores experimentais [90]. Este sistema será estudado através da comparação entre a entalpia de formação calculada teoricamente e o mesmo parâmetro experimental. O estudo será também alargado ao equilíbrio tautomérico entre a 2-mercaptopirimidina e a 2-pirimidinotiona, e entre a 2,4-dimercaptopirimidina e o ditiouracilo (figura 1.24), para os quais não existem dados experimentais na literatura para o equilíbrio tautomérico no estado gasoso.

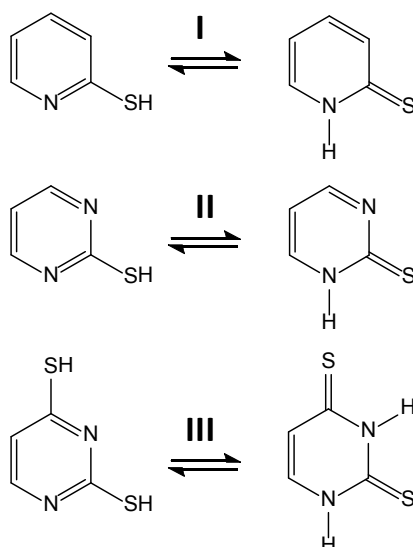


Figura 1.24. Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre a 2-mercaptopiridina e 2-piridinotiona (I), 2-mercaptopirimidina e a 2-pirimidinotiona (II), e entre a 2,4-dimercaptopirimidina e o ditiouracilo (III).

1.3.3.4. 2,4-dimetoxipirimidina/1,3-dimetiluracilo

O 1,3-dimetiluracilo (figura 1.25) é um protótipo do uracilo alquilado e, desta forma, das bases nucleicas. A partir da entalpia de formação, no estado gasoso, da 2,4-dimetoxipirimidina (figura 1.25) obtida experimentalmente e da entalpia de formação do 1,3-dimetiluracilo existente na literatura [94,95], é possível calcular a entalpia de tautomerização entre os dois compostos, que pode servir de referência para outros estudos que lidem com a transferência intramolecular de um grupo metilo. Esta transferência pode acontecer sob certas condições [96] e tem um papel importante na síntese de derivados do uracilo [97-99]. Dado que o equilíbrio tautomérico [100-107] e a estrutura [77,108-110] do uracilo ainda são

objeto de estudo, e a respetiva forma dienólica, 2,4-dihidroxipirimidina, não é observada no estado gasoso [77,108-110], a 2,4-dimetoxipirimidina pode mimetizar certas propriedades deste composto.

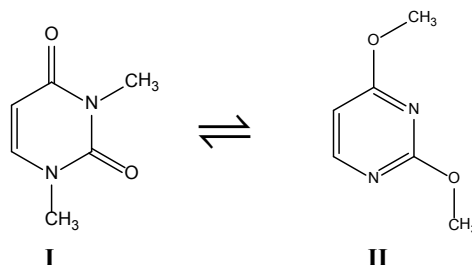


Figura 1.25. Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre o 1,3-dimetiluracilo (I) e a 2,4-dimetoxipirimidina (II).

1.3.4. Interações não-covalentes

As entalpias de sublimação obtidas experimentalmente através de efusão de Knudsen e de microcalorimetria Calvet, e as entalpias de fusão obtidas por calorimetria diferencial de varrimento, serão analisadas em termos das interações intermoleculares nas fases cristalina e líquida. Para mimetizar a estrutura cristalina e a interação mais frequente no líquido, serão usadas energias de dimerização obtidas computacionalmente para duas moléculas no mesmo plano, duas moléculas sobrepostas e, nalguns casos, duas moléculas em forma de T (figura 1.26). A estabilização mais importante de dímeros no mesmo plano, em derivados da pirimidina, são as pontes de hidrogénio entre os átomos de hidrogénio dos grupos funcionais e os átomos de azoto do anel. Quando duas moléculas se encontram sobrepostas os dímeros vão ser estabilizados por interações não-covalentes entre os anéis das moléculas, que são importantes para compreender vários processos que vão da química dos materiais à biologia molecular [111-114]. Este tipo de interações tem sido denominado de interações π - π , devido à interação entre as nuvens π de cada composto. Contudo, é preciso referir que devido à repulsão eletrostática, não é favorável sobrepor na perfeição dois anéis aromáticos em comparação com outro tipo de interações. Por exemplo, no caso do benzeno, os dímeros em forma de T (T, figura 1.26) e os dímeros em paralelo mas com os anéis desviados (PD, figura 1.26) são mais favoráveis do que no caso em que as moléculas estão perfeitamente paralelas (PP, figura 1.26), conforme pode ser verificado pelas energias de interação calculadas computacionalmente (tabela 1.4), por Sherrill *et al.* [115] e Pitonák *et al.* [116], com um método de grande exatidão (CCSD(T)/CBS).

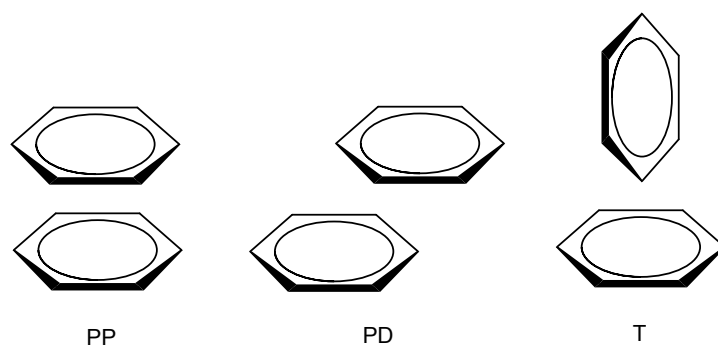


Figura 1.26. Três tipos de dímeros do benzeno: perfeitamente paralelo (PP), paralelo desviado (PD) e em forma de T (T).

Tabela 1.4. Energias de interação (CCSD(T)/CBS) de diferentes tipos de dímeros do benzeno: perfeitamente paralelo (PP), paralelo desviado (PD) e em forma de T (T).

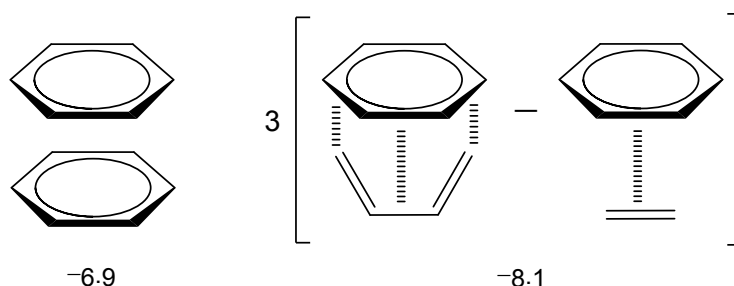
Autor	$\Delta_{\text{int}}E / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$		
	PP	PD	T
Sherrill <i>et al.</i> [115]	-6.9	-11.3	-11.2
Pitonák <i>et al.</i> [116]	-6.9	-11.3	-11.3

Em geral, é assumido que são necessários anéis aromáticos para que a interação entre dois anéis em paralelo seja favorável. Contudo, Grimme [117], através do estudo computacional da dimerização de hidrocarbonetos cíclicos aromáticos e saturados, demonstrou que a simples presença de uma nuvem eletrónica π não resulta em interações mais fortes, dado que a energia de interação de dímeros do benzeno do tipo paralelo desviado é semelhante à energia de interação de moléculas do ciclohexano (tabela 1.5). Este facto está de acordo com as entalpias de vaporização do benzeno ($\Delta_{\text{vap}}H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = (33.9 \pm 0.1) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [118]), ciclohexano ($\Delta_{\text{vap}}H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = 33.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [119]), ciclohexeno ($\Delta_{\text{vap}}H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = (33.5 \pm 0.5) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [120]), 1,3-ciclohexadieno ($\Delta_{\text{vap}}H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = (33.17 \pm 0.05) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [121]) e 1,4-ciclohexadieno ($\Delta_{\text{vap}}H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = (35.05 \pm 0.04) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [121]) serem semelhantes. Quando o número de anéis aumenta, as energias de dimerização favorecem os derivados policíclicos aromáticos em relação aos saturados e, no caso dos derivados aromáticos, a distância entre os anéis diminui enquanto que, no caso dos derivados saturados, essa distância se mantém constante, o que suporta que a orientação dos monómeros tem um papel fundamental e não apenas a presença da nuvem eletrónica π (tabela 1.5).

Tabela 1.5. Energias de interação (B2PLYP-D/QZV3P) de derivados policíclicos aromáticos e saturados com um, dois, três e quatro anéis [117].

Dímeros	$\Delta_{\text{int}}E / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$			
	1	2	3	4
Aromáticos	-11.0	-28.5	-48.0	-68.3
Saturados	-12.9	-24.8	-37.2	-49.5

Bloom e Wheeler [122] compararam a dimerização de duas moléculas do benzeno perfeitamente paralelas com a dimerização do benzeno dissecado homodesmoticamente [123] (figura 1.27) e concluíram que o modelo homodesmótico não-aromático do benzeno é ligeiramente mais estável, ou seja, a aromaticidade não só não é necessária para a interação entre dois anéis como ainda a prejudica.

**Figura 1.27.** Representação de dímeros e energias de interação (CCSD(T)/AVTZ) de duas moléculas de benzeno perfeitamente paralelas (esquerda), e de uma molécula de benzeno com o benzeno dissecado homodesmoticamente (direita).

O primeiro modelo usado para interpretar o efeito de substituintes na interação entre dois anéis foi o da polarização da nuvem π dos mesmos, conforme descrito por Hunter *et al.* [124-126] e, mais tarde, por Cozzi e Siegel [127-129]. De acordo com os modelos propostos por estes autores, grupos substituintes atraidores de elétrons favorecem a interação entre os anéis devido à diminuição da repulsão eletrostática entre as duas nuvens π , enquanto grupos doadores de elétrons aumentam a repulsão eletrostática entre os dois anéis. Contudo, primeiro, Sherrill *et al.* [130-134] e, depois, Lee *et al.* [135], Grimme *et al.* [136] e Lima *et al.* [137] mostraram que tanto grupos atraidores de elétrons como doadores estabilizam as interações aromáticas. Wheeler e Houk [138-141], não só confirmaram esta conclusão, como também verificaram que o efeito de substituintes (X) na interação entre um anel benzénico substituído com um anel benzénico não-substituído ($\text{C}_6\text{H}_5\text{X}\cdots\text{C}_6\text{H}_6$, figura 1.28) se correlacionava com o efeito de substituintes (X) na interação de um grupo funcional (ligado a um átomo de hidrogénio) com um anel benzénico não-substituído ($\text{HX}\cdots\text{C}_6\text{H}_6$, figura 1.28). Assim, é possível concluir que um grupo substituinte de um anel não provoca um efeito adicional na interação entre dois anéis benzénicos. A partir destes resultados,

Wheeler e Houk [138-141] explicaram as interações π - π em termos da interação direta do substituinte com um dos vértices do anel benzénico não-substituído.

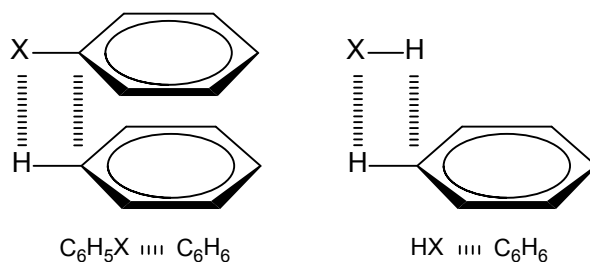


Figura 1.28. Interação direta de substituintes com um anel benzénico não-substituído.

1.3.5. Simetria e rotação interna de grupos funcionais

Em 1882, Carnelley [142,143] observou que isómeros mais simétricos tinham, em geral, maior ponto de fusão do que isómeros assimétricos, o que parecia contraintuitivo dado que moléculas mais simétricas têm menores momentos dipolares e, em muitos casos, menores momentos quadripolares, o que deveria resultar em forças no cristal mais fracas, ou seja, menores entalpias de fusão. Entretanto, vários estudos relacionaram a simetria das moléculas com menores entropias de fusão [144-148], de vaporização [149] e de associação molecular em solução [150-152]. Recentemente, Lima *et al.* [153-156] estenderam esta relação a entropias de sublimação e explicaram a menor entropia de sublimação de compostos mais simétricos de duas formas: menor entropia da fase gasosa da molécula mais simétrica devido à restrição do número de estados rotacionais [157,158] ou maior entropia do cristal devido ao maior número de formas que uma molécula simétrica tem de estar na estrutura cristalina [144,159]. Desta forma, a entropia de sublimação obtida experimentalmente para vários isómeros (figura 1.29) será relacionada com o número de simetria externo das moléculas (σ), ou seja, o número de orientações da molécula rígida em que apenas se trocam átomos idênticos [160], que irá contribuir com um fator de $R \cdot \ln(\sigma)$ para a entropia.

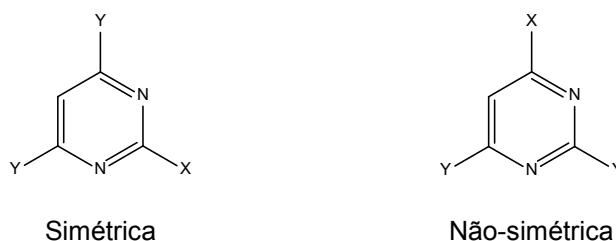


Figura 1.29. Fórmulas de estrutura das moléculas usadas para o estudo da relação entre simetria e entropia em derivados da pirimidina, em que X e Y são grupos funcionais.

Lima *et al.* [153-155] também relacionaram o grau de liberdade de rotação de anéis fenilo com a entropia de sublimação de vários compostos poliaromáticos. De acordo com diferentes estudos [153,161,162], quanto menor for a energia necessária para se efetuar a rotação de um determinado grupo funcional, maior será a contribuição entrópica desta vibração na fase gasosa. Assumindo que a rotação interna de um determinado grupo funcional de dois isômeros é impedida na fase cristalina e obtendo computacionalmente a energia necessária para um determinado grupo funcional efetuar uma rotação nesses mesmos isômeros, serão relacionadas qualitativamente as entropias de sublimação com a rotação de grupos funcionais.

Referências

- [1] J.D. Watson, F.H.C. Crick, *Nature* 171 (1953) 737–738.
- [2] SDBSWeb: <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Jan 2012).
- [3] G.S. Reddy, R.T. Hobgood, J.H. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 336–340.
- [4] D.R. Lide (Ed.), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, 90ª edição, 2009–2010.
- [5] S. Gundersen, S. Samdal, T.G. Strand, H.V. Volden, *J. Mol. Struct.* 832 (2007) 164–171.
- [6] B. Bak, L.H. Nygaard, J.R. Andersen, *J. Mol. Spectr.* 2 (1958) 361–368.
- [7] L. Fernholt, C. Romming, *Acta Chem. Scand.* 32 (1978) 271–273.
- [8] J.B. Pedley, *Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds*, Thermodynamics Research Center, College Station, Texas, 1994.
- [9] J. Tjebbs, *Acta Chem. Scand.* 16 (1962) 916–921.
- [10] D. Lipkind, J.S. Chickos, *Struct. Chem.* 20 (2009) 49–58.
- [11] Y. Wang, J.I.-C. Wu, Q. Li, P.v.R. Schleyer, *Org. Lett.* 12 (2010) 4824–4827.
- [12] Y. Wang, J. I.-C. Wu, Q. Li, P.v.R. Schleyer, *Org. Lett.* 12 (2010) 1320–1323.
- [13] P.v.R. Schleyer, A.J. Kos, *Tetrahedron* 39 (1983) 1141–1150.
- [14] E.V. Anslyn, D.A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, Edição Ilustrada, University Science Books, Sausalito, California, USA, 2005 (Capítulo 2).
- [15] K.S. Pitzer, *J. Am. Chem. Soc.* 70 (1948) 2140–2145.
- [16] R.S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 4493–4503.
- [17] R.S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 884–887.
- [18] R.T. Sanderson, *Polar covalence*, Academic Press, New York, 1983 (Capítulo 2 e 6).
- [19] R.T. Sanderson, *Chemical Bonds and Bond Energy*, Academic Press, New York, 1976 (Capítulo 2).
- [20] E.N. Baker, R.E. Hubbard, *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 44 (1984) 97–179.
- [21] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5761–5766.
- [22] P. Murray-Rust, J.P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1018–1025.
- [23] S.G. Estácio, P. Cabral do Couto, B.J. Costa Cabral, M.E. Minas da Piedade, J.A. Martinho Simões, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 10834–10843.
- [24] M.I. Fernández, J.M. Oliva, X.L. Armesto, M. Canle L., J.A. Santaballa, *Chemical Physics Letters* 426 (2006) 290–295.
- [25] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1990.
- [26] C.F. Matta, R.J. Boyd, In: C.F. Matta, R.J. Boyd (Eds) *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007 (Capítulo 1).
- [27] M. Domagala, S. Grabowski, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 5683–5688.
- [28] S. Grabowski, W.A. Sokalski, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 4331–4341.
- [29] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161.

- [30] D. Cremer, E. Kraka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 23 (1984) 627–628.
- [31] W. Nakanishi, S. Hayashi, Narahara, K. *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 13593–13599.
- [32] I.V. Minkin, *Pure Appl. Chem.* 71 (1999) 1919–1981.
- [33] G.P. Moss, P.A.S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl. Chem.* 67 (1995) 1307–1375.
- [34] P.v.R. Schleyer, *Chem. Rev.* 101 (2001) 1115–1117.
- [35] T.J. Lee, A. Willetts, J.F. Gaw, N.C. Handy, *J. Chem. Phys.* 90 (1989) 4330–4340.
- [36] G. Merino, T. Heine, G. Seifert, *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 4367–4371.
- [37] J.A. Pople, K.G. Untch, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 4811–4815.
- [38] R.J. Hunadi, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6889–6895.
- [39] R.A. Pascal Jr., C.G. Winans, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3007–3010.
- [40] F. Sondheimer, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 81–91.
- [41] P.V.R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N.J.R. Hommes, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 6317–6318.
- [42] P.v.R. Schleyer, H. Jiao, N.J.R.v.E. Hommes, V.G. Malkin, O.L. Malkina, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 12669–12670.
- [43] H. Fallah-Bagher-Shaidaei, C.S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P.v.R. Schleyer, *Org. Lett.*, 8 (2006) 863–866.
- [44] A. Julg, P. Francois, *Theor. Chim. Acta* 7 (1967) 249–259.
- [45] J. Kruszewski, T.M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.* (1972) 3839–3842.
- [46] T.M. Krygowski, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 33 (1993) 70–78.
- [47] T.M. Krygowski, M. Cyranski, *Tetrahedron* 52 (1996) 1713–1722.
- [48] E.D. Raczynska, M. Hallman, K. Kolczyńska, T.M. Stępniewski, *Symmetry* 2 (2010) 1485–1509.
- [49] C.P. Frizzo, M.A.P. Martins, *Struct. Chem.* 23 (2012) 375–380.
- [50] S.T. Howard, T.M. Krygowski, *Can. J. Chem.* 75 (1997) 1174–1181.
- [51] M. Palusiak, T.M. Krygowski, *Chem. Eur. J.* 13 (2007) 7996–8006.
- [52] A. Mohajeri, A. Ashrafi, *Chem. Phys. Lett.* 458 (2008) 378–383.
- [53] R.F.W. Bader, A. Streitwieser, A. Neuhaus, K.E. Laidig, P. Speers, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 4959–4965.
- [54] X. Fradera, M.A. Austen, R.F.W. Bader, *J. Phys. Chem. A* 103 (1999) 304–314.
- [55] J. Poater, X. Fradera, M. Duran, M. Solà, *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 400–406.
- [56] C.E. Shannon, *Bell Syst. Tech. J.* 27 (1948) 379–423.
- [57] S. Noorizadeh, E. Shakerzadeh, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12 (2010) 4742–4749.
- [58] R. Parthasarathi, V. Subramanian, *Chem. Phys. Lett.* 418 (2006) 530–534.
- [59] V. Vaquero, M.E. Sanz, J.C. López, J.L. Alonso, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 3443–3445.
- [60] M.Y. Choi, R.E. Miller, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 2475–2479.
- [61] A. Gahlmann, S.T. Park, A.H. Zewail, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 2806–2808.
- [62] W. Caminati, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 9030–9033.
- [63] V. Feyer, O. Plekan, R. Richter, M. Coreno, G. Vall-Ilosera, K.C. Prince, A.B. Trofimov, I.L. Zaytseva, T.E. Moskovskaya, E.V. Gromov, J. Schirmer, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 5736–5742.
- [64] V. Feyer, O. Plekan, R. Richter, M. Coreno, M. de Simone, K.C. Prince, A.B. Trofimov, I.L. Zaytseva, J. Schirmer *J. Phys. Chem. A* 114 (2010) 10270–10276.
- [65] W.H. Brown, C.S. Foote, B.L. Iverson, E.V. Anslyn, B.M. Novak, *Organic Chemistry*, 6^a ed., Brooks/Cole, Belmonte, CA, USA, 2011 (Capítulo 28).
- [66] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 1^a ed., Oxford University Press, USA, 2000 (Capítulo 49).
- [67] D.J. Brown, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: The Pyrimidines*, vol. 52, Wiley-Interscience, New York, 1994.
- [68] S.J. Blanksby, G.B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* 36 (2003) 255–263.
- [69] E.V. Anslyn, D.A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, Edição Ilustrada, University Science Books, Sausalito, California, USA, 2005 (Chapter 3 and Chapter 11).
- [70] G. Sun, M.C. Nicklaus, *Theor. Chem. Acc.* 117 (2007) 323–332.
- [71] M.K. Cyranski, M. Gilski, M. Jaskólski, T.M. Krygowski, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 8607–8613.
- [72] R. Zrenner, H. Riegler, C.R. Marquard, P.R. Lange, C. Geserick, C.E. Bartosz, C.T. Chen, R.D. Slocum, *New Phytologist* 183 (2009) 117–132

- [73] K.D. Loh, P. Gyaneshwar, E.M. Papadimitriou, R. Fong, K.-S. Kim, R. Parales, Z. Zhou, W. Inwood, S. Kustu, PNAS 103 (2006) 5114–5119.
- [74] R. Hidese, H. Mihara, T. Kurihara, N. Esaki, Journal of Bacteriology 193 (2011) 989–993.
- [75] R. Sanchez, B.M. Giuliano, S. Melandri, L.B. Favero, W. Caminati, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 6287–6290.
- [76] B.M. Giuliano, V. Feyer, K.C. Prince, M. Coreno, L. Evangelisti, S. Melandri, W. Caminati, J. Phys. Chem. A 114 (2010) 12725–12730.
- [77] W. Caminati, Angew. Chem. Int. Ed. 48 (2009) 9030–9033.
- [78] L.D. Hatherley, R.D. Brown, P.D. Godfrey, A.P. Pierlot, W. Caminati, D. Damiani, S. Melandri, L.B. Favero, J. Phys. Chem. 97 (1993) 46–51.
- [79] M. Piacenza, S. Grimme, J. Comput. Chem. 25 (2004) 83–99.
- [80] J.L. Sonnenberg, K.F. Wong, G.A. Voth, H.B. Schlegel, J. Chem. Theory Comput. 5 (2009) 949–961.
- [81] A.Z. Michelson, A. Petronico, J.K. Lee, J. Org. Chem. 77 (2012) 1623–1631.
- [82] S. Stoyanov, T. Stoyanova, P.D. Akrivos, P. Karagiannidis, P. Nikolov, J. Heterocycl. Chem. 33 (1996) 927–931.
- [83] P. Beak, J.B. Covington, J.M. White, J. Org. Chem. 45 (1980) 1347–1353.
- [84] P. Beak, Acc. Chem. Res. 10 (1977) 186–192.
- [85] P. Beak, J.B. Covington, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 3961–3963.
- [86] P. Beak, J.B. Covington, S.G. Smith, J.M. White, J.M. Zeigler, J. Org. Chem. 45 (1980) 1354–1362.
- [87] D. Moran, K. Sukcharoenphon, R. Puchta, H.F. Schaefer, III, P.v.R. Schleyer, C.D. Hoff, J. Org. Chem. 67 (2002) 9061–9069.
- [88] C.B. Theissling, N.M.M. Nibbering, M.J. Cook, S. El-Abbady, A.R. Katritzky, 21 (1977) 1777–1778.
- [89] M.J. Nowak, L. Lapinski, H. Rostkowska, A. Les, L. Adamowicz, J. Phys. Chem. 94 (1990) 7406–7414.
- [90] S. Melandri, L. Evangelisti, A. Maris, W. Caminati, B.M. Giuliano, V. Feyer, K.C. Prince, M. Coreno, J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 10269–10271.
- [91] J.S. Kwiatkowski, J.L. Leszczynski, J. Mol. Struct. 376 (1996) 325–342.
- [92] D.R. Armstrong, J.E.D. Davies, N. Feeder, E. Lamb, J.L. Longridge, J.M. Rawson, R. Snaith, A.E.H. Wheatley, J. Mol. Model. 6 (2000) 234–247.
- [93] H. Rostkowska, L. Lapinski, I. Reva, B.J.A.N. Almeida, M.J. Nowak, R. Fausto, J. Phys. Chem. A 115 (2011) 12142–12149.
- [94] A.B. Teplitsky, K. Yanson, O.T. Glukhova, A. Zielenkiewicz, W. Zielenkiewicz, K.L. Wierzchowski, Biophysical Chemistry 11 (1980) 17–21.
- [95] A. Imamura, K. Takahashi, S. Murata, M. Sakiyama, J. Chem. Thermodynamics 21 (1989) 231–246.
- [96] P. Beak, J.M. White, J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 7073–7077.
- [97] C.-S. Kim, C. Diez, K.C. Russel, Chem. Eur. J. 6 (2000) 1555–1558.
- [98] J.I. Bardagí, R.A. Rossi, J. Org. Chem. 73 (2008) 4491–4495.
- [99] J.I. Bardagí, R.A. Rossi, J. Org. Chem. 75 (2010) 5271–5277.
- [100] X. Hu, H. Li, W. Liang, S. Han, J. Phys. Chem. B 109 (2005) 5935–5944.
- [101] E.D. Raczynska, K. Zientara, K. Kolczynska, T. Stepniewski, J. Mol. Struct. THEOCHEM 894 (2009) 103–111.
- [102] V. Feyer, O. Plekan, R. Richter, M. Coreno, G. Vall-Ilosera, K.C. Prince, A.B. Trofimov, I.L. Zaytseva, T.E. Moskovskaya, E.V. Gromov, J. Schirmer, J. Phys. Chem. A 113 (2009) 5736–5742.
- [103] B. Lippert, D. Gupta, Dalton Trans. 2009, 4619–4634
- [104] S.P. Samijlenko, Y.P. Yurenko, A.V. Stepanyugin, D.M. Hovorun, J. Phys. Chem. B 114 (2010) 1454–1461.
- [105] V. Feyer, O. Plekan, R. Richter, M. Coreno, M. de Simone, K.C. Prince, A.B. Trofimov, I.L. Zaytseva, J. Schirmer, J. Phys. Chem. A 114 (2010) 10270–10276.
- [106] M. Dracinský, P. Jansa, J. Chocholousová, J. Vacek, S. Kovacková, A. Holý, Eur. J. Org. Chem. 2011, 777–785.
- [107] G. Galstyan, E.-W. Knapp, J. Phys. Chem. A 116 (2012) 6885–6893.
- [108] V. Vaquero, M.E. Sanz, J.C. López, J.L. Alonso, J. Phys. Chem. A 111 (2007) 3443–3445.
- [109] M.Y. Choi, R.E. Miller, J. Phys. Chem. A 111 (2007) 2475–2479.
- [110] A. Gahlmann, S.T. Park, A.H. Zewail, J. Am. Chem. Soc. 131 (2009) 2806–2808.
- [111] A.J. McNeil, P. Muller, J.E. Whitten, T.M. Swager, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 12426–12427.

- [112] C.A. Hunter, K.R. Lawson, J. Perkins, C.J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2001) 651–669.
- [113] H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 3924–3977.
- [114] L.M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 4808–4842.
- [115] C.D. Sherrill, T. Takatani, E.G. Hohenstein, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 10146–10159.
- [116] M. Pitonák, P. Neogrády, J. Rezác, P. Jurecka, M. Urban, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* 4 (2008) 1829–1834.
- [117] S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 3430–3434.
- [118] M.V. Roux, M. Temprado, J.S. Chickos, Y. Nagano, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 37 (2008) 1855–1996.
- [119] V. Majer, V. Svoboda, *Enthalpies of Vaporization of Organic Compounds. A Critical Review and Data Compilation*, IUPAC Chemical Data Series No. 32, Blackwell, Oxford, 1985.
- [120] W.V. Steele, R.D. Chirico, S.E. Knipmeyer, A. Nguyen, N.K. Smith, I.R. Tasker, *J. Chem. Eng. Data* 41 (1996) 1269–1284.
- [121] W.V. Steele, R.D. Chirico, A. Nguyen, I.A. Hossenlopp, N.K. Smith, *AIChE Symp. Ser.* 85 (1989) 140–162.
- [122] J.W.G. Bloom, S.E. Wheeler, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 7847–7849.
- [123] S.E. Wheeler, K.N. Houk, P.v.R. Schleyer, W.D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 2547–2560.
- [124] C.A. Hunter, J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5525–5534.
- [125] S.L. Cockroft, C.A. Hunter, K.R. Lawson, J. Perkins, C. Urch, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 8594–8595.
- [126] S.L. Cockroft, C.A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 172–188.
- [127] F. Cozzi, M. Cinquini, R. Annunziata, J.S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 5330–5331.
- [128] F. Cozzi, J.S. Siegel, *Pure Appl. Chem.* 67 (1995) 683–689.
- [129] F. Cozzi, R. Annunziata, M. Benaglia, K.K. Baldrige, G. Aguirre, J. Estrada, Y. Sritana-Anant, J.S. Siegel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 2686–2694.
- [130] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 8377–8379.
- [131] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* 110 (2006) 10656–10668.
- [132] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 7690–7697.
- [133] A.L. Ringer, M.O. Sinnokrot, R.P. Lively, C.D. Sherrill, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 3821–3828.
- [134] S.A. Arnstein, C.D. Sherrill, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 2646–2655.
- [135] E.C. Lee, D. Kim, P. Jurecka, P. Tarakeshwar, P. Hobza, K.S. Kim, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 3446–3457.
- [136] S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, C. Muck-Lichtenfeld, *Org. Biomol. Chem.* 5 (2007) 741–758.
- [137] C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, L.R. Gomes, J.N. Low, A.M.S. Silva, L.M.N.B.F. Santos, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 8934–8943.
- [138] S.E. Wheeler, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 10854–10855.
- [139] S.E. Wheeler, K.N. Houk, *Mol. Phys.* 107 (2009) 749–760.
- [140] S.E. Wheeler, A.J. McNeil, P. Muller, T.M. Swager, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 3304–3311.
- [141] S.E. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 10262–10274.
- [142] T. Carnelley, *Philos. Mag.* 13 (1882) 112–130, citado em: R.J.C. Brown, R.F.C. Brown, *J. Chem. Ed.* 77 (2000) 724–731.
- [143] T. Carnelley, *Philos. Mag.* 13 (1882) 180–193, citado em: R.J.C. Brown, R.F.C. Brown, *J. Chem. Ed.* 77 (2000) 724–731.
- [144] R.M. Dannenfelser, S.H. Yalkowsky, *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (1996) 1483–1486.
- [145] R. Abramowitz, S.H. Yalkowsky, *Pharm. Res.* 7 (1990) 942–947.
- [146] A.S. Gilbert, *Thermochim. Acta* 452 (2007) 135–139.
- [147] A. Jain, G. Yang, S.H. Yalkowsky, *Ind. Eng. Chem. Res.* 43 (2004) 4376–4379.
- [148] J. Wei, *Ind. Eng. Chem. Res.* 38 (1999) 5019–5027.
- [149] M.A.A. Rocha, J.A.P. Coutinho, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. B* 116 (2012) 10922–10927.
- [150] G.M. Kramer, C.G. Scouten, R.V. Kastrup, E.R. Ernst, C.F. Pictroski, *J. Phys. Chem.* 93 (1989) 6257–6260.
- [151] W.F. Bailey, A.S. Monahan, *J. Chem. Educ.* 55 (1978) 489–493.
- [152] M.S. Searle, D.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10690–10697.
- [153] C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, A. Melo, L.R. Gomes, J.N. Low, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. A* 115 (2010) 11876–11888.

- [154] C.F.R.A.C. Lima, M.A.A Rocha, B. Schröder, L.R. Gomes, J.N. Low, L.M.N.B.F. Santos, J. Phys. Chem. B 116 (2012) 3557–3570.
- [155] C.F.R.A.C. Lima, J.C.S. Costa, L.M.N.B.F. Santos, J. Phys. Chem. A 115 (2011) 9249–9258.
- [156] J.C.S. Costa, C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, L.R. Gomes, L.M.N.B.F. Santos, J. Chem. Thermodynamics 43 (2011) 133–139.
- [157] J.E. Mayer, S. Brunauer, M.G. Mayer, J. Am. Chem. Soc. 55 (1983) 37–53.
- [158] D.A. McQuarrie, J.D. Simon Physical Chemistry: A Molecular Approach, University Science Books, Sausalito, 1997 (Capítulo 17).
- [159] C. Lima, Química, Bol. Soc. Port. Quim. 125 (2012) 39–42.
- [160] K.K. Irikura, 'Appendix B, Essential Statistical Thermodynamics', em: K.K. Irikura, D.J. Frurip (Ed.), Computational Thermochemistry: prediction and estimation of molecular thermodynamics, ACS, Washington, DC, USA, 1998 (Cap. 22).
- [161] K.S. Pitzer, W.D. Gwinn, J. Chem. Phys. 10 (1942) 428–440.
- [162] J. Pfaendtner, X. Yu, L.J. Broadbelt, Theor. Chem. Account 118 (2007) 881–898.

2. PURIFICAÇÃO E CARATERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

2. Purificação e Caraterização dos Compostos

Ao longo deste capítulo, encontram-se descritas algumas caraterísticas e propriedades físicas de cada composto, assim como o procedimento de purificação e o grau de pureza determinado por cromatografia em fase gasosa.

2.1. Caraterização dos compostos

Na tabela 2.1, é apresentado o número de registro CAS (*Chemical Abstracts Service*), a fórmula molecular e a massa molar, para cada composto. As massas molares dos compostos foram calculadas a partir das massas atómicas relativas dos respetivos elementos recomendadas pela IUPAC [1].

Tabela 2.1. Características dos compostos estudados.

Composto	CAS	Fórmula molecular	Massa molar /g·mol ⁻¹
2,4-Diaminopirimidina	156-81-0	C ₄ H ₆ N ₄	110.1172
2,4,6-Triaminopirimidina	1004-38-2	C ₄ H ₇ N ₅	125.1319
2-Amino-4-metilpirimidina	108-52-1	C ₆ H ₇ N ₃	109.1292
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	767-15-7	C ₆ H ₉ N ₃	123.1558
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	461-98-3	C ₄ H ₉ N ₃	123.1558
4(3H)-Pirimidinona	4562-27-0	C ₄ H ₉ N ₂ O	96.0874
4-Amino-6-metoxipirimidina	696-45-7	C ₅ H ₇ N ₃ O	125.1286
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	36315-01-2	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	155.1546
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	3289-50-7	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	155.1546
2-Cloro-4-metoxipirimidina	22536-63-6	C ₅ H ₅ N ₂ OCl	144.5597
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	13223-25-1	C ₆ H ₇ N ₂ O ₂ Cl	174.5858
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	6320-15-6	C ₆ H ₇ N ₂ O ₂ Cl	174.5858
2-Bromopirimidina	4595-60-2	C ₄ H ₃ N ₂ Br	158.9845
5-Bromopirimidina	4595-59-9	C ₄ H ₃ N ₂ Br	158.9845
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	56-05-3	C ₄ H ₃ N ₃ Cl ₂	163.9935
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	4595-59-9	C ₄ H ₃ N ₃ Cl ₂	163.9935
5-Amino-4,6-dicloro-pirimidina	5413-85-4	C ₄ H ₃ N ₃ Cl ₂	163.9935
5,6-Dihidrouacilo	4562-27-0	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂	114.1026
2,4-Dimetoxipirimidina	4562-27-0	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂	140.1399

../..

..../..

2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	104048-92-2	C ₅ H ₃ N ₂ OF ₃	164.0853
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	1546-78-7	C ₅ H ₃ N ₂ OF ₃	164.0853
2-Mercaptopiridina	2637-34-5	C ₅ H ₅ NS	111.165
2-Mercaptopirimidina	1450-85-7	C ₄ H ₄ N ₂ S	112.153
Ditiouracilo	2001-93-6	C ₄ H ₄ N ₂ S ₂	144.218

2.2. Propriedades físicas

Na tabela 2.2, são apresentados o ponto de fusão e a massa volúmica [2]. No caso da massa volúmica não ser indicada pela empresa à qual se adquiriu o composto, recorreu-se a dados obtidos a partir da estrutura cristalográfica, à compilação de Yaws e Chen [3] ou, se não existir nenhum valor na literatura, determinou-se a massa volúmica recorrendo à massa e dimensões de uma pastilha de forma cilíndrica. Nesta determinação, a pesagem da pastilha foi feita numa balança Mettler Toledo 245, com uma sensibilidade de $\pm 10^{-5}$ g, e o volume foi determinado usando uma craveira digital (323-511 N Mitutoyo).

Tabela 2.2. Ponto de fusão e massa volúmica.

Composto	Ponto de fusão /K	Massa volúmica /g·cm ⁻³
2,4-Diaminopirimidina	416-420	1.43
2,4,6-Triaminopirimidina	521-525	1.46
2-Amino-4-metilpirimidina	431-434	1.23
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	423-428	1.24
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	457-459	1.25
4(3H)-Pirimidinona	436-440	1.2296 [3]
4-Amino-6-metoxipirimidina	430-433	1.23
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	367-369	1.429 [4]
4-amino-2,6-dimetoxipirimidina	422-425	1.379 [5]
2-Cloro-4-metoxipirimidina	327-330	1.25
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	373-378	1.30
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	347-349	1.35
2-Bromopirimidina	326-330	1.8093 [3]
5-Bromopirimidina	342-346	1.8093 [3]
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	492-495	1.5376 [3]
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	531-540	1.5376 [3]

..../..

.../...

5-Amino-4,6-dicloropirimidina	416-419	1.5376 [3]
5,6-Dihidouracilo	551-553	1.575 [6]
2,4-Dimetoxipirimidina	280 ^a	1.1501 [2]
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	496-500	1.30
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	442-444	1.33
2-Mercaptopiridina	400-403	1.161 [3]
2-Mercaptopirimidina	503	1.2731 [3]
Ditiouracilo	552-554	1.3913 [3]

^a Determinado neste trabalho por microcalorimetria diferencial de varrimento, estando os resultados apresentados detalhadamente na secção 8.4

2.3. Purificação e determinação do grau de pureza

Todos os compostos estudados neste trabalho foram adquiridos comercialmente, com diferentes graus de pureza (g.p.), conforme é indicado na tabela 2.3.

Devido à grande sensibilidade das técnicas usadas, antes de se efectuar um estudo calorimétrico ou de efusão de uma amostra de um composto, torna-se necessário proceder à sua purificação.

Na tabela 2.3, é apresentado, para cada composto, a empresa à qual o composto foi adquirido, o grau de pureza inicial do composto conforme indicado pelo fornecedor (g.p._{inicial}), o solvente no qual se dissolveu o composto para se efectuar a análise, o grau de pureza atingido após purificação (g.p._{final}) e os detalhes do processo de purificação. Tentou-se ainda purificar amostras de 4,6-dihidroxipirimidina [CAS: 1193-24-4] e 2,4,5-trihidroxipirimidina [CAS: 496-76-4], obtidas através da Aldrich Chemical Co. e Alfa Aesar, com um grau de pureza mínimo de 0.99 e 0.98, respetivamente, através de sublimação a pressão reduzida, recristalização, lavagem em solventes em ebulição e cromatografia em coluna, mas não foi possível obter um grau de pureza adequado para medições calorimétricas e termodinâmicas.

Devido à sua higroscopicidade as amostras de 2-amino-4-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e 5,6-dihidouracilo usadas em experiências calorimétricas foram preparadas em atmosfera de azoto seco, depois de purificadas. O mesmo procedimento foi usado para a amostra de 2-bromopirimidina devido à sua sensibilidade ao ar.

Tabela 2.3. Proveniência e grau de pureza determinado por GC.

Composto	Proveniência	g.p.-inicial /% (m/m)	Solvente	g.p.-final /% (m/m)	Purificação
2,4-Diaminopirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9999	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 395$ K).
2,4,6-Triaminopirimidina	Alfa Aesar	0.98	Metanol	0.9991	Sublimado uma vez a pressão reduzida ($T \approx 440$ K), lavado duas vezes em acetato de etilo e duas vezes em acetona, e sublimado três vezes nas condições mencionadas anteriormente, rejeitando um quinto do composto correspondente à fase menos volátil.
2-Amino-4-metilpirimidina	Alfa Aesar	0.98	Metanol	0.9991	Sublimado três vezes a pressão reduzida ($T \approx 313$ K).
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	Alfa Aesar	0.98	Metanol	0.9998	Sublimado três vezes a pressão reduzida ($T \approx 353$ K), rejeitando uma pequena porção da fase menos volátil em cada sublimação.
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	Alfa Aesar	0.99	Metanol	0.9996	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 368$ K).
4(3H)-pirimidinona	Aldrich Chemical Co.	0.98	DMF	0.9997	Sublimado uma vez a pressão reduzida ($T \approx 363$ K), recristalizado a partir de etanol e sublimado novamente nas condições mencionadas anteriormente.
4-Amino-6-metoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9999	Sublimado dez vezes a pressão reduzida ($T \approx 358$ K), rejeitando aproximadamente um décimo do composto correspondente à fase menos volátil.
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9999	Sublimado uma vez a pressão reduzida ($T \approx 343$ K).
4-amino-2,6-dimetoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.97	Metanol	0.9994	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 353$ K), lavado em acetato de etilo em ebulição e sublimado uma vez nas condições mencionadas anteriormente, rejeitando metade do composto correspondente à fase menos volátil.
2-Cloro-4-metoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9999	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 298$ K), rejeitando uma pequena porção correspondente à fase menos volátil.
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9994	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 298$ K), rejeitando uma pequena porção correspondente à fase menos volátil.
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.99	Metanol	0.9995	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 298$ K), rejeitando uma pequena porção correspondente à fase menos volátil.

Tabela 2.3. Proveniência e grau de pureza determinado por GC (continuação).

Composto	Proveniência	g.p. ^{-inicial} /% (m/m)	Solvente	g.p. ^{-final} /% (m/m)	Purificação
2-Bromopirimidina	Alfa Aesar	0.98	Metanol	0.9999	Sublimado três vezes a pressão reduzida ($T \approx 298$ K), sendo a segunda vez para um dedo frio a $T \approx 265$ K.
5-Bromopirimidina	Alfa Aesar	0.98	Metanol	0.9992	Sublimado três vezes a pressão reduzida ($T \approx 298$ K), sendo a segunda sublimação para um dedo frio a $T \approx 265$ K.
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9993	Sublimado quarto vezes a pressão reduzida ($T \approx 383$ K).
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.97	DMF	0.9980	Recristalizado duas vezes a partir de metanol rejeitando os primeiros cristais, lavado uma vez em diclorometano em ebulição e outra vez em acetona, e sublimado uma vez a pressão reduzida ($T \approx 413$ K).
5-Amino-4,6-dicloropirimidina	Alfa Aesar	0.98	Metanol	0.9995	Sublimado quarto vezes a pressão reduzida ($T \approx 348$ K).
5,6-dihidrouracilo	Alfa Aesar	0.99	DMF	0.9997	Sublimado uma vez a pressão reduzida ($T \approx 423$ K), lavado em metanol em ebulição e sublimado outra vez nas condições mencionadas anteriormente.
2,4-Dimetoxipirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.97	Metanol	0.9998	Destilado a pressão reduzida ($T \approx 298$ K), rejeitando metade do composto correspondente à fase mais volátil.
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.99	Metanol	0.9999	Duas sublimações a pressão reduzida ($T \approx 393$ K).
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.99	Metanol	0.9999	Duas sublimações a pressão reduzida ($T \approx 393$ K).
2-Mercaptopiridina	Alfa Aesar	0.99	Metanol	0.9990	Recristalizado duas vezes a partir de tolueno, lavado duas vezes em hexano em ebulição, recristalizado lentamente a partir de metanol rejeitando os primeiros e últimos cristais e sublimado uma vez a pressão reduzida ($T \approx 373$ K).
2-Mercaptopirimidina	Aldrich Chemical Co.	0.98	Metanol	0.9990	Sublimado duas vezes a pressão reduzida ($T \approx 353$ K), rejeitando em cada sublimação um terço correspondendo à fase menos volátil.
Ditiouracilo	Aldrich Chemical Co.	0.99	DMF	0.9999	Sublimado seis vezes a pressão reduzida ($T \approx 443$ K), rejeitando em cada sublimação uma pequena porção correspondente à fase menos volátil.

O grau de pureza de cada amostra foi avaliado por cromatografia em fase gasosa (GC), usando um aparelho da marca Hewlett Packard, modelo 4890A, equipado com uma coluna HP5 semicapilar (5% bifenil e 95% dimetilpolisiloxano; 15 m de comprimento, 0.530 mm de diâmetro interno e 1.5 μm de espessura de filme) e um detector de ionização de chama (FID). A fase móvel era constituída por um gás auxiliar (ar comprimido, caudal de 235 $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$), um gás de arraste (azoto molecular, caudal de 30 $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$) e um gás de alimentação do detector (hidrogénio molecular, caudal de 23 $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$). A temperatura do injetor era de 523 K, a temperatura do detector de 523 K e o forno foi programado da seguinte forma: temperatura inicial de 323 K durante 1 minuto, rampa de 10 $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$, e temperatura final de 513 K durante 10 minutos.

Na tabela 2.5., são apresentadas algumas características dos solventes utilizados na purificação dos compostos e nas análises cromatográficas.

Tabela 2.5. Características dos solventes usados neste trabalho.

Solvente	CAS	Grau de pureza /%	Fornecedor
Acetato de etilo	141-78-6	Para síntese	Valente e Ribeiro Lda
Acetona	67-56-1	99.7	BDH Prolabo
Dimetilformamida (DMF)	68-12-2	≥ 99.8	BDH Prolabo
Diclorometano	75-09-2	99.7	BDH Prolabo
Etanol	64-17-5	99.5	Aga
Hexano	110-54-3	Técnico	BDH Prolabo
Metanol	67-56-1	HPLC (≥ 0.999)	Aldrich Chemical Co.
Tolueno	108-88-3	Para síntese	Valente e Ribeiro Lda

2.4. Compostos de referência

Os compostos de referência [7] usados na calibração dos vários calorímetros usados são apresentados na tabela 2.6, juntamente com o seu número CAS, a massa molar, a sua proveniência e grau de pureza indicado pelo fornecedor. Apenas no caso do Antraceno se procedeu à purificação do composto, através de três recristalizações lentas em tolueno, seguindo-se duas sublimações a pressão reduzida ($T = 358\text{ K}$), com rejeição de uma fração da fase mais volátil e uma fração da fase menos volátil, obtendo-se um grau de pureza de 99.90 %.

Tabela 2.6. Detalhes dos compostos de referência usados na calibração dos calorímetros.

Composto	CAS	Massa molar /g·mol ⁻¹	Fornecedor e especificações	Grau de Pureza /%
Ácido benzoico	65-85-0	122.1213	NIST Standard Reference Material 39j [8]	---
Antraceno	120-12-7	172.2334	Aldrich Chemical Co.	99.0
Naftaleno	91-20-3	128.1705	Aldrich Chemical Co.	99.9
<i>N</i> -undecano	1120-21-4	156.3083	Aldrich Chemical Co.	≥ 99.9
<i>Orto</i> -terfenilo	84-15-1	230.3038	Aldrich Chemical Co.	99.9
Índio	7440-74-6	114.818	Aldrich Chemical Co.	99.9
Trifenileno	217-59-4	228.2879	Aldrich Chemical Co.	<i>Certified Reference Material</i>
Estanho	7440-31-5	118.710	Aldrich Chemical Co.	≥ 99.9
Perileno	198-55-0	252.3093	Aldrich Chemical Co.	99.9
Chumbo	7439-92-1	207.2	Aldrich Chemical Co.	≥ 99.9
Zinco	7440-66-6	65.38	Aldrich Chemical Co.	≥ 99.9

2.5. Espectros de UV-Vis

Neste trabalho, foram obtidos os espectros de UV-Vis das amostras de 2,4-diaminopirimidina, 2,4,6-triaminopirimidina, 2-amino-4-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, 4-amino-2,6-dimetilpirimidina descritas anteriormente e, ainda, benzeno [CAS: 71-43-2], piridina [CAS: 110-86-1] e pirimidina [CAS: 289-95-2], tendo os dois primeiros compostos sido adquiridos à Merck Chemicals e, o último, através à Aldrich Chemical Co., todos com um grau de pureza mínimo indicado pelo fornecedor de 0.99. Os dados espectroscópicos obtidos foram analisados na discussão dos resultados.

Os espectros de UV-Vis foram obtidos usando um espectrofotômetro Agilent 8453 UV-Visible Spectroscopy System com detecção por arranjo de díodos, com controlo de temperatura. Usou-se uma célula de quartzo, num comprimento de onda entre 190 e 800 nm e a $T = 298.15\text{K}$. As soluções usadas nas medições foram obtidas por diluição de uma massa de composto em metanol. Antes da medição de cada composto, foi efetuada uma medição com o respetivo solvente correspondente à linha de base. A exatidão do espectrofotômetro foi testada através da medição de uma solução aquosa de cafeína ($10\text{ mg}\cdot\text{dm}^{-3}$).

Referências

- [1] M.E. Wieser, T.B. Coplen, *Pure Appl. Chem.* 83 (2011) 359–396.
- [2] *Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment*, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, 2007–2008.

- [3] C.L. Yaws, D.H. Chen, in: C.L. Yaws (Ed.), *Thermophysical Properties of Chemicals and Hydrocarbons*, William Andrew, 2008 (Capítulo 5).
- [4] J.N. Low, A. Quesada, A. Marchal, M. Melguizo, M. Nogueras, C. Glidewell, *Acta Cryst. C* 58 (2002) o289–o294.
- [5] C. Glidewell, J.N. Low, M. Melguizo, A. Quesada, *Acta Cryst. C* 59 (2003) o202–o204.
- [6] D.C. Rohrer, M. Sundaralingam, *Acta Cryst. B* 26 (1970) 546–553.
- [7] R. Sabbah, A. Xu-wu, J.S. Chickos, M.L. Leitão, M.V. Roux, L.A. Torres *Thermochim. Acta* 33 (1999) 193–204.
- [8] Certificado de análise, Standard Reference Material 39j, Benzoic Acid Calorimetric Standard, NIST, Gaithersburg, 1995.

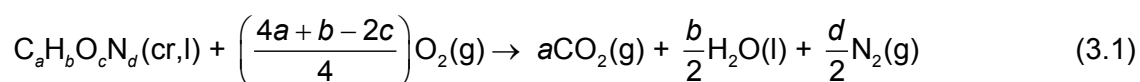
3. CALORIMETRIA DE COMBUSTÃO

3. Calorimetria de Combustão

O estudo calorimétrico da reação de combustão é uma forma adequada de se obter entalpias de formação de compostos orgânicos e inorgânicos. Neste trabalho, recorreu-se à calorimetria de bomba para se estudar a reação de combustão de derivados da pirimidina. Numa experiência de calorimetria de combustão de bomba, o composto, na fase condensada, é queimado a volume constante e em excesso de oxigénio ($p = 3.04$ MPa) de modo a favorecer uma reação completa. Na prática, através desta técnica mede-se a energia interna de combustão de uma determinada massa de composto, sendo esta energia corrigida para as condições padrão ($p^\circ = 0.1$ MPa) e temperatura de referência ($T = 298.15$ K), e convertida numa quantidade molar. Sabendo a variação da quantidade de substância, em fase gasosa, na reação de combustão, é possível calcular a correspondente entalpia de combustão. O conhecimento das entalpias de formação de todos os reagentes e produtos permite calcular a entalpia de formação do composto, no estado condensado. A caracterização rigorosa do estado inicial e final do processo é, por isso, essencial.

3.1. Calorimetria de combustão em bomba estática

A calorimetria de combustão em bomba estática é a técnica adequada para se determinar as energias mássicas de combustão de compostos sólidos e líquidos contendo apenas átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio e azoto [1], cuja reação é definida pela equação geral (3.1). O calorímetro de combustão em bomba estática usado neste trabalho encontra-se descrito na secção 3.11.



Neste tipo de calorimetria, a reação ocorre na presença de uma quantidade de água líquida, no interior da bomba, suficiente para assegurar que a reação se dê numa atmosfera saturada de água no estado gasoso, formando-se apenas água líquida durante a combustão.

O azoto molecular (N_2) resultante da combustão do composto e da contaminação do oxigénio introduzido na bomba reage com a água, formando ácido nítrico de acordo com a equação química (3.2). A sua contribuição energética durante o processo de combustão pode ser contabilizada, após a determinação, por titulação, do ácido nítrico formado (ver secção 3.14.1).



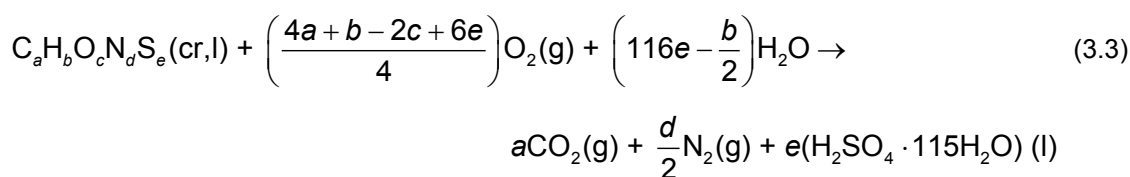
Para reduzir a contribuição energética na reação de combustão da quantidade residual de azoto presente no ar, faz-se a purga da bomba com $p = 1.52$ MPa de oxigénio (geralmente, repete-se este procedimento duas vezes), antes de se encher definitivamente com uma pressão de oxigénio de $p = 3.04$ MPa, para se dar início à experiência. A purga da bomba é um processo comum a todos os tipos de compostos, exceto no caso de compostos que contenham o átomo de enxofre, conforme é explicado na secção 3.2.1.

3.2. Calorimetria de combustão em bomba rotativa

A caracterização do estado final do processo de combustão torna-se difícil no caso de compostos que contenham, na sua estrutura química, átomos de enxofre, flúor, cloro ou bromo, para além dos átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio e azoto, em particular no que se refere à natureza e concentração das espécies formadas. Por esta razão, recorre-se a um calorímetro de combustão em bomba rotativa, que permite a rotação do vaso reacional em dois eixos perpendiculares entre si, com a consequente lavagem de toda a superfície do interior da bomba e obtenção, no final do processo de combustão, de uma solução homogénea.

3.2.1. Compostos orgânicos com enxofre

No caso da combustão de compostos orgânicos que contenham enxofre, após o processo de combustão, podem formar-se dióxido de enxofre (SO_2) e trióxido de enxofre (SO_3), em quantidades variáveis de experiência para experiência e difíceis de determinar com exatidão. Dado que a conversão de SO_2 a SO_3 é catalisada por óxidos de azoto, durante preparação da experiência de combustão, não se efetua a purga da bomba para garantir que fica uma quantidade de azoto suficiente no interior da mesma, para que, durante o processo de combustão, possa ser convertida em óxidos de azoto que asseguram a conversão quantitativa de SO_2 a SO_3 , com a consequente formação de ácido sulfúrico (H_2SO_4) [2]. No caso da razão atómica entre enxofre e hidrogénio, presente na fórmula química do composto, ser superior a 1:2, o ar presente no interior da bomba, pode não conter azoto residual suficiente para converter quantitativamente dióxido de enxofre a trióxido de enxofre. Nestes casos, usa-se uma substância auxiliar de combustão apropriada, um hidrocarboneto não volátil [2], rico em hidrogénio, como, por exemplo, o *n*-hexadecano. A reação de combustão de compostos orgânicos contendo enxofre é traduzida pela equação geral (3.3).



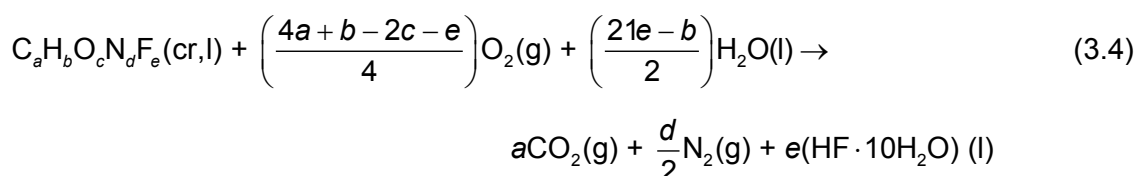
Recorrendo a um calorímetro de combustão em bomba estática, o ácido sulfúrico formado teria uma concentração variável em diferentes pontos da bomba, comprometendo a caracterização do estado final da experiência de combustão. Por este motivo, é adicionado um volume de água adequado ao interior de uma bomba rotativa (geralmente 10 cm³ de água desionizada para cerca de 300 cm³ de volume interno da bomba), obtendo-se, no final da experiência de combustão, uma solução aquosa homogénea de H₂SO₄ [2]. A quantidade de ácido nítrico em solução é determinada pelo método de Devarda (ver secção 3.14.2).

Outro problema associado à combustão de compostos orgânicos contendo enxofre é a corrosão do interior da bomba por parte dos produtos de combustão. Devido à dificuldade de caracterizar quantitativa e energeticamente o processo de corrosão usou-se uma bomba de combustão revestida a tântalo e um cadinho de platina, que são resistentes à corrosão [3].

O calorímetro de combustão em bomba rotativa usado para compostos orgânicos contendo enxofre encontra-se descrito na secção 3.12.

3.2.2. Compostos orgânicos com fluor

Na combustão de compostos fluorados em que a razão atómica entre fluor e hidrogénio é superior a 1, obtêm-se ácido fluorídrico (HF) e tetrafluoreto de carbono (CF₄) como produtos de combustão [3,4]. Nestes casos, usa-se igualmente uma substância auxiliar de combustão apropriada, um hidrocarboneto não volátil, rico em hidrogénio, como, por exemplo, o *n*-hexadecano, garantindo a formação de apenas HF como única espécie fluorada nos produtos de combustão. A reação de combustão de compostos orgânicos contendo flúor é traduzida pela equação geral (3.4).



Tal como no caso de compostos orgânicos com enxofre, usando um calorímetro de combustão em bomba estática, o ácido fluorídrico teria uma concentração variável em

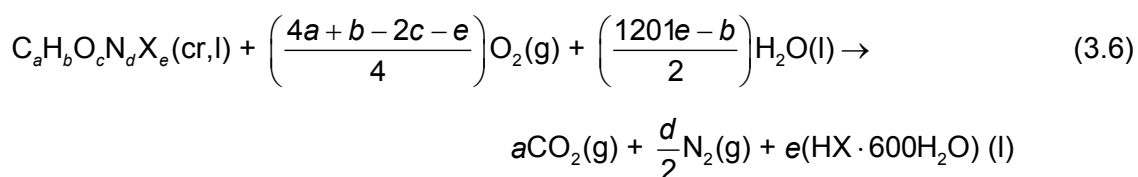
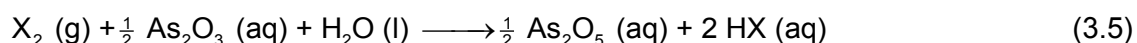
diferentes pontos da bomba, por isso, usando um volume de água adequado, geralmente 10 cm³ de água desionizada para cerca de 300 cm³ de volume interno da bomba, e recorrendo a uma bomba rotativa, obtém-se uma solução aquosa homogénea de HF [3,4]. A quantidade de ácido nítrico em solução é determinada pelo método de Devarda (ver secção 3.14.2).

Devido à natureza corrosiva do ácido fluorídrico, recorreu-se a uma bomba de combustão revestida internamente a platina.

O calorímetro de combustão em bomba rotativa usado para compostos orgânicos contendo fluor encontra-se descrito na secção 3.13.

3.2.3. Compostos orgânicos com cloro ou bromo

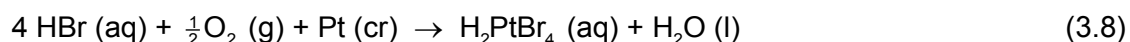
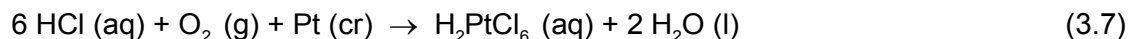
No caso de compostos organoclorados pode formar-se cerca de 80 a 85 % de HCl e 15 a 20 % de Cl₂ [5], e organobromados, 3 a 10 % de HBr e 90 a 97 % de Br₂ [5], respetivamente, o que dificulta a caracterização do estado final do sistema. Para ultrapassar este problema, durante a preparação do ensaio calorimétrico, introduz-se no interior da bomba uma solução aquosa de óxido de arsénio (III), que permite reduzir todo o halogéneo molecular formado, Cl₂ e Br₂, à sua forma ácida, HCl e HBr, respetivamente, segundo a equação geral (3.5). Desta forma, a reação de combustão é traduzida pela equação geral (3.6), em que X= Cl ou Br.



Para que a solução de óxido de arsénio (III) reduza com maior eficiência o halogéneo molecular, existente na fase gasosa, recorre-se a um calorímetro de combustão em bomba rotativa. A quantidade de óxido de arsénio (III) que não reagiu é determinada por iodometria (ver secção 3.14.3) e a quantidade de ácido nítrico em solução é determinada pelo método da liga de Devarda (ver secção 3.14.2).

Outro problema associado à combustão de compostos organoclorados e bromados é a corrosão do revestimento interno da bomba causado pelos produtos de reação. Para ultrapassar este problema, usou-se uma bomba de combustão com o interior revestido a tântalo, que é resistente à corrosão por parte dos produtos de reação deste tipo de compostos [5]. Contudo, para o cadinho, que está em contacto direto com o composto

aquando da sua combustão, escolheu-se a platina, uma vez que o tântalo se oxida mais facilmente a altas temperaturas. Apesar da platina sofrer oxidação quando em contacto com os produtos de combustão, é possível saber a contribuição energética desta reação (ver secção 3.7), segundo as equações (3.7) e (3.8) [5], para cada um dos halogéneos, sendo a perda de massa de platina do cadinho quantificada por gravimetria.

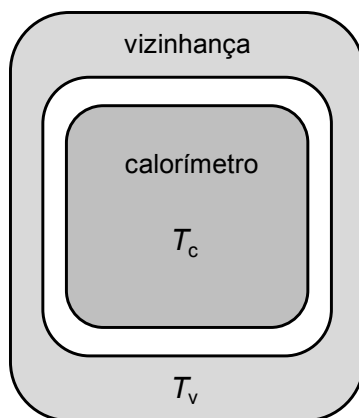


O calorímetro de combustão em bomba rotativa usado para compostos orgânicos contendo cloro ou bromo encontra-se descrito na secção 3.12.

3.3. Variação de temperatura no calorímetro, em condições adiabáticas

3.3.1. O calorímetro adiabático e o calorímetro isoperibol

Numa experiência calorimétrica, a variação de temperatura que ocorre no sistema, durante o processo em estudo é medida e, posteriormente, relacionada com o calor envolvido no referido processo. Num calorímetro adiabático ideal não existem trocas de calor entre o sistema e a vizinhança, conforme é ilustrado na figura 3.1, resultando a variação da temperatura exclusivamente do processo que ocorre no interior do sistema. Os calorímetros de combustão de bomba usados neste trabalho são do tipo isoperibol. Neste tipo de calorímetros, através de um banho termostatzado com grande capacidade calorífica, a vizinhança é mantida a temperatura constante e a temperatura do calorímetro varia ao longo da experiência, devido ao processo que ocorre no interior do calorímetro e às trocas de calor entre o calorímetro e a vizinhança. Contudo, a condutividade térmica do espaço entre o calorímetro e a vizinhança é reduzida ao mínimo [6] e estas trocas de calor são contabilizadas. Assim, é possível calcular a variação de temperatura devido ao processo que ocorre no interior da bomba, ou seja, a variação de temperatura em condições adiabáticas.



Adiabático: $T_c = T_v$

Isoperibol: $T_c \neq T_v$

Figura 3.1. Esquema de um calorímetro, em que T_c é a temperatura do calorímetro e T_v é a temperatura da vizinhança.

3.3.2. Variação da temperatura em função do tempo

Na figura 3.2, está esquematizado um gráfico da variação da temperatura em função do tempo, típico de uma reação de combustão ocorrida num calorímetro do tipo isoperibol, em que se distinguem três períodos, o período inicial, o período principal e o período final.

No período inicial, a variação de temperatura do sistema deve-se, exclusivamente, às trocas de calor com a vizinhança e à agitação do líquido calorimétrico.

No período principal (ou reacional), a variação da temperatura do sistema resulta das trocas de calor com a vizinhança, da agitação do líquido calorimétrico, e, fundamentalmente, da reação de combustão (reação exotérmica); no caso de um calorímetro de combustão em bomba rotativa, é preciso contar ainda com a variação da temperatura associada à rotação da bomba que se inicia durante este período.

No período final, a variação de temperatura deve-se às trocas de calor com a vizinhança, à agitação do líquido calorimétrico e, no caso de um calorímetro de combustão em bomba rotativa, à rotação da bomba.

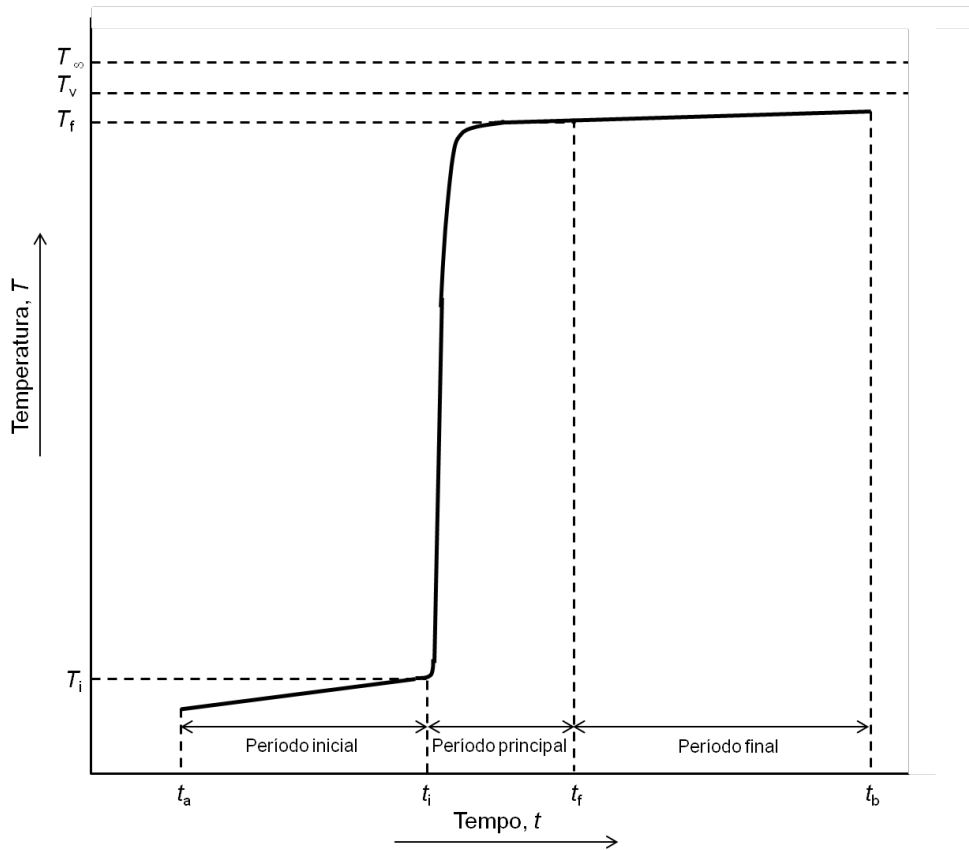


Figura 3.2. Gráfico $T = f(t)$ típico de uma experiência de combustão num calorímetro isoperibol. ΔT_{ad} – variação da ‘temperatura adiabática’; t_i – instante de tempo em que se inicia o período principal; t_f – instante de tempo em que termina o período principal; T_i – temperatura do líquido calorimétrico no instante inicial do período principal; T_f – temperatura do líquido calorimétrico no instante final do período principal; T_v – temperatura da vizinhança; T_∞ – temperatura de convergência.

3.3.3. Variação da ‘temperatura adiabática’

Devido às trocas de calor entre o sistema e a vizinhança, bem como ao calor libertado pela agitação do líquido calorimétrico e, no caso de uma bomba rotativa, pela rotação da bomba, a variação da temperatura no período principal não se deve apenas à reação em estudo. Isto significa que a variação da ‘temperatura adiabática’, ΔT_{ad} , não é igual à diferença entre a temperatura do líquido calorimétrico no instante final do período principal (T_f) e a temperatura do líquido calorimétrico no instante inicial do período principal (T_i). Assim, para se calcular a variação de temperatura provocada apenas pela reação em estudo é preciso quantificar o contributo para a variação de temperatura no período principal ($T_f - T_i$) das restantes trocas de calor, através do termo ΔT_{corr} (correção da temperatura para condições de adiabaticidade), conforme é traduzido pela expressão (3.9).

$$\Delta T_{ad} = (T_f - T_i) - \Delta T_{corr} \quad (3.9)$$

O método de cálculo utilizado na determinação da temperatura corrigida neste trabalho é o mesmo que foi descrito por Coops *et al.* [7]. Serão, assim, definidas as expressões que caracterizam os períodos inicial e final, a partir das quais se obtêm as respectivas temperaturas de convergência (secção 3.3.4), que, posteriormente, serão necessárias para o cálculo de ΔT_{corr} .

Neste trabalho, para o tratamento de resultados e cálculo da variação da ‘temperatura adiabática’, ΔT_{ad} , utilizou-se o programa LABTERMO [8,9].

3.3.4. Temperatura de convergência

Coops *et al.* [7] consideraram que, na ausência de reação no interior do calorímetro, o aumento de temperatura do líquido calorimétrico ao longo do tempo (u) é constante. Para isso, é necessário que, na prática, a agitação desse mesmo líquido calorimétrico e o aquecimento devido à passagem de corrente por fios condutores sejam também constantes. Com base na lei de arrefecimento de Newton, assume-se que o aumento da temperatura ao longo do tempo, devido às trocas de calor entre o sistema e a vizinhança, é proporcional (k) à diferença entre a temperatura da vizinhança (T_v) e a temperatura do sistema (T), conforme é descrito pela expressão (3.10).

$$\frac{dT}{dt} = u + k(T_v - T) \quad (3.10)$$

Para um tempo infinito, o calorímetro atinge o equilíbrio com a vizinhança e a temperatura do líquido calorimétrico atinge um valor limite, denominado, temperatura de convergência (T_∞). Assim, quando $T = T_\infty$, $dT/dt = 0$. Substituindo $dT/dt = 0$ na equação (3.10), obtém-se a expressão (3.11). Por sua vez, substituindo (3.11) em (3.10), obtém-se (3.12).

$$T_v = T_\infty - \frac{u}{k} \quad (3.11)$$

$$\frac{dT}{dt} = k(T_\infty - T) \quad (3.12)$$

No caso da calorimetria de combustão em bomba rotativa é preciso considerar o calor de combustão libertado pela rotação da bomba nos períodos principal e final. Assim, para o período final é preciso considerar, para além dos dois termos da equação (3.10), o aumento da temperatura do líquido calorimétrico devido à rotação da bomba, ao longo do tempo, (r),

que também se assume como constante. Desta forma, teremos duas equações equivalentes à equação (3.12), uma para o período inicial, (3.15), outra para o período final, (3.16), deduzidas de forma análoga a partir das equações (3.13) e (3.14), para os períodos inicial e final, respetivamente. Nas equações (3.15) e (3.16), considera-se $T_{\infty,i}$ e $T_{\infty,f}$ como as temperaturas de convergência nos períodos inicial e final, respetivamente.

$$\left(\frac{dT}{dt}\right)_i = u + k(T_v - T) \quad (3.13)$$

$$\left(\frac{dT}{dt}\right)_f = u + r + k(T_v - T) \quad (3.14)$$

$$\left(\frac{dT}{dt}\right)_i = k(T_{\infty,i} - T) \quad (3.15)$$

$$\left(\frac{dT}{dt}\right)_f = k(T_{\infty,f} - T) \quad (3.16)$$

Considerando $\left(\frac{dT}{dt}\right)_i = g_i$ e $\left(\frac{dT}{dt}\right)_f = g_f$ para as temperaturas médias dos períodos inicial ($T_{m,i}$) e final ($T_{m,f}$), respetivamente, e rearranjando as expressões (3.15) e (3.16) é possível calcular $T_{\infty,i}$ e $T_{\infty,f}$ através das expressões (3.17) e (3.18), sendo que, na prática, $T_{\infty,i}$ e $T_{\infty,f}$ assumem o mesmo valor. Subtraindo a equação (3.17) à equação (3.18), é possível calcular o valor de k através da expressão (3.19).

$$T_{\infty,i} = T_{m,i} + \frac{g_i}{k} \quad (3.17)$$

$$T_{\infty,f} = T_{m,f} + \frac{g_f}{k} \quad (3.18)$$

$$k = \frac{g_f - g_i}{T_{m,i} - T_{m,f} + T_{\infty,f} - T_{\infty,i}} \quad (3.19)$$

Estas expressões (3.17), (3.18) e (3.19) derivam de (3.15) e (3.16), cuja integração, entre os instantes de tempo que definem os limites dos períodos inicial e final dão origem a funções do tipo exponencial. Contudo, para intervalos de tempo muito curtos é possível

tratar estas funções como sendo do tipo linear e, utilizando períodos iniciais e finais com durações e para gamas de temperatura semelhantes, tanto nas experiências de calibração como nas experiências de estudo de compostos, é possível minimizar o erro introduzido por esta aproximação. Assim, aplicando uma regressão linear aos resultados de $T = f(t)$ dos períodos inicial e final é possível calcular g_i e g_f que são os valores dos declives, dT/dt , para as temperaturas médias, $T_{m,i}$ e $T_{m,f}$, dos respetivos períodos.

3.3.5. Cálculo da correção de temperatura para condições de adiabaticidade

Integrando uma equação análoga à (3.12) para a correcção de temperatura no período principal, ΔT_{corr} , obtém-se a equação (3.20), em que T_m representa a temperatura média do período principal e que é obtida usando o teorema do valor médio (3.21).

$$\Delta T_{\text{corr}} = \int_{t_i}^{t_f} k(T_{\infty} - T) dt = k(T_{\infty} - T_m) \cdot (t_f - t_i) \quad (3.20)$$

$$T_m = \frac{1}{t_f - t_i} \int_{t_i}^{t_f} T(t) dt \quad (3.21)$$

Como não existe uma função simples que descreva $T = f(t)$ para o período principal, o valor de T_m é obtido pelo método de Regnault-Pfaundler [6,7,10]. Este método considera uma equação trapezoidal para descrever o integral com um intervalo definido de $T(t)$ (3.21), ou seja, divide a área definida pela curva de $T(t)$ num determinado número de trapézios e para cada qual é calculada uma temperatura média, segundo a equação (3.22).

$$T_m = \frac{[T_i + 2(T_1 + \dots + T_n) + T_f]}{(2n + 2)} \quad (3.22)$$

A equação (3.20) só leva em conta o efeito de variação de temperatura devido à agitação do banho e devido a trocas de calor entre o sistema e a vizinhança. No caso da calorimetria de combustão em bomba rotativa, seria necessário dividir a integração da equação (3.20) em dois períodos dentro do período principal, antes da rotação e depois da rotação, ou seja, a expressão (3.23). Para a resolução desta equação, seriam necessários os valores das temperaturas de convergência dos períodos inicial e final determinados na secção 3.3.4. Contudo, Good *et al.* [11] mostraram que iniciando a rotação da bomba no instante que corresponda a cerca de 63 % da variação total da temperatura, esse instante

(t_r) estará bastante próximo do instante de tempo a que corresponde a temperatura média, e, integrando a equação (3.23) ter-se-á um resultado semelhante à equação (3.20). Assim, na calorimetria de combustão em bomba rotativa, a expressão utilizada para o cálculo de ΔT_{corr} , continua a ser a expressão (3.20).

$$\Delta T_{\text{corr}} = \int_{t_i}^{t_r} k(T_{\infty,i} - T) dt + \int_{t_r}^{t_f} k(T_{\infty,f} - T) dt \quad (3.23)$$

3.4. Calibração do calorímetro. Determinação do equivalente energético

3.4.1. Introdução

A calibração de um calorímetro visa conhecer a relação entre a quantidade de energia fornecida ao sistema (Q) e a variação da temperatura adiabática provocada (ΔT_{ad}), ou seja, a determinação do equivalente energético do calorímetro (E), que pode ser definido pela equação (3.24).

$$E = \frac{Q}{\Delta T_{\text{ad}}} \quad (3.24)$$

Existem duas formas de calibrar um calorímetro: a calibração eléctrica e a calibração química. Na calibração eléctrica, fornece-se ao sistema uma quantidade de energia rigorosamente conhecida por ‘efeito de Joule’, durante um determinado período de tempo, e verifica-se o efeito provocado na variação da temperatura. Este é um método directo, mas mais demorado e moroso. No caso da calibração química, queima-se uma substância padrão, cuja energia mássica de combustão é rigorosamente conhecida, sendo determinada previamente por Laboratórios de Certificação. A energia libertada no processo de combustão e correspondente variação de temperatura permite calcular o equivalente energético do calorímetro.

3.4.2. Substância padrão de calibração

Neste trabalho, o calorímetro foi calibrado quimicamente, recorrendo ao ácido benzóico (NBS Standard Reference Material 39j) [12], por ser facilmente obtido no estado puro, não ser reativo com o ar, ser pouco volátil à temperatura ambiente, não ser higroscópico, originar combustões completas na sua queima e ser facilmente comprimido

sob a forma de pastilha. A energia mássica de combustão padrão do ácido benzóico para as condições da bomba, $\Delta_c u(\text{AB})$, é calculado a partir do valor certificado ($\Delta_c u(\text{AB}, \text{cert}) = (26434 \pm 3) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [12]), conforme descrito por Coops *et al.* [7], recorrendo à expressão (3.25). O factor f é calculado a partir da expressão empírica (3.26).

$$\Delta_c u(\text{AB}) = f \Delta_c u(\text{AB}, \text{cert}) \quad (3.25)$$

$$f = 1 + 10^{-6} \left[197.38465(p - 3.04) + 42 \left(\frac{m_{\text{AB}}}{V} - 3 \right) + 30 \left(\frac{m_{\text{H}_2\text{O}}}{V} - 3 \right) - 45(T - 298.15) \right] \quad (3.26)$$

Na expressão (3.26), p representa a pressão inicial, em MPa; m_{AB} , a massa de ácido benzóico, em g; $m_{\text{H}_2\text{O}}$ a massa de água colocada no interior da bomba, em g; V , o volume interno da bomba, em dm^3 ; e T , a temperatura à qual a reação se refere, em K. Esta expressão, (3.26), é válida para determinados desvios [7] às condições referidas pelo laboratório de certificação [12]: $2.03 \text{ MPa} < p < 4.05 \text{ MPa}$; $2 \text{ g} \cdot \text{dm}^{-3} < \frac{m_{\text{AB}}}{V} < 4 \text{ g} \cdot \text{dm}^{-3}$; $2 \text{ g} \cdot \text{dm}^{-3} < \frac{m_{\text{H}_2\text{O}}}{V} < 4 \text{ g} \cdot \text{dm}^{-3}$; $293.15 \text{ K} < T < 303.15 \text{ K}$. O erro máximo do valor de f obtido pela expressão (3.26) é de 15×10^{-6} .

3.4.3. Equivalente energético do estado inicial e do estado final

Para determinar o equivalente energético do calorímetro, E , é preciso considerar a capacidade calorífica dos conteúdos da bomba. Dado que a capacidade calorífica desses mesmos conteúdos vai ser diferente nos períodos inicial e final, é necessário definir uma capacidade calorífica dos conteúdos da bomba para cada um dos estados inicial (ε_i) e final (ε_f). Desta forma, é possível definir duas expressões, uma que considera o conjunto calorímetro mais conteúdos da bomba no estado inicial (E_i), (3.27), e outra que considera o mesmo conjunto no estado final (E_f), (3.28). Os parâmetros E_i e E_f são calculados usando um termo comum: ε_{cal} . Este termo corresponde ao equivalente energético do calorímetro com a bomba vazia, contendo uma determinada massa de água usada como fluido calorimétrico (igual nos estados inicial e final), que difere de calorímetro para calorímetro.

$$E_i = \varepsilon_{\text{cal}} + \varepsilon_i \quad (3.27)$$

$$E_f = \varepsilon_{\text{cal}} + \varepsilon_f \quad (3.28)$$

No caso de uma calibração com ácido benzóico, ε_i e ε_f podem ser definidos, respetivamente, por 3.29 e 3.30.

$$\varepsilon_i = 21.154n_i(\text{O}_2) + 4.171m(\text{H}_2\text{O}, \text{l}) + 1.21m(\text{AB}) + 2301n_i(\text{H}_2\text{O}, \text{g}) + 0.316m_i(\text{Pt}) + 1.2m(\text{alg}) \quad (3.29)$$

$$\varepsilon_f = 21.154n_f(\text{O}_2) + 2301n_f(\text{H}_2\text{O}, \text{g}) + 30.338n(\text{CO}_2) + 0.316m_f(\text{Pt}) + c_v(\text{sol}) \cdot m(\text{sol}) \quad (3.30)$$

Na expressão (3.29), $n_i(\text{O}_2)$ representa a quantidade inicial de oxigénio na fase gasosa, $m(\text{H}_2\text{O}, \text{l})$ a massa de água no estado líquido, $m(\text{AB})$ a massa de ácido benzóico, $n_i(\text{H}_2\text{O}, \text{g})$ a quantidade inicial de água no estado gasoso, $m_i(\text{Pt})$ a massa inicial de platina, e $m(\text{alg})$ a massa de algodão.

Na expressão (3.30), $n_f(\text{O}_2)$ representa a quantidade final de oxigénio na fase gasosa, $n_f(\text{H}_2\text{O}, \text{g})$ a quantidade final de água na fase gasosa, $n(\text{CO}_2)$ a quantidade de dióxido de carbono, $m_f(\text{Pt})$ a massa final de platina, $c_v(\text{sol})$ a capacidade calorífica mássica, a volume constante, da solução final e $m(\text{sol})$ a massa de solução final.

3.4.4. Variação da energia interna do processo de bomba isotérmico

Para o cálculo do equivalente energético do calorímetro também é preciso considerar a variação da energia interna relativamente ao processo de bomba isotérmico, $\Delta U(\text{PBI})$, à temperatura de referência de 298.15 K e a $p = 3.04$ MPa, que pode ser calculado segundo a expressão (3.31).

$$\Delta U(\text{PBI}) = \Delta_c U(\text{AB}) + \Delta_c U(\text{alg.}) + \Delta U(\text{HNO}_3) - \Delta U(\text{ign.}) - \Delta_c U(\text{C}) \quad (3.31)$$

Na expressão (3.31), $\Delta U(\text{PBI})$ representa a variação de energia interna relativamente ao processo de bomba isotérmico; $\Delta_c U(\text{AB})$ é a variação de energia interna de combustão do ácido benzóico, nas condições experimentais; $\Delta_c U(\text{alg})$ é a variação de energia interna de combustão do fio de algodão de fórmula empírica $\text{CH}_{1.868}\text{O}_{0.843}$ e calculada a partir de $\Delta_c u^\circ = -16240 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [7]; $\Delta U(\text{HNO}_3)$ é a energia de formação de uma solução de ácido nítrico $0.1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ segundo a equação 3.2 e calculada a partir de $\Delta_f U_m^\circ(\text{HNO}_3) = -59.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [13]; $\Delta U(\text{ign})$ é a energia de ignição calculada através de $\Delta U_{\text{ign}} = -\frac{1}{2} C (V_i - V_f)$,

em que C representa a capacitância do condensador e V_i e V_f são as diferenças de potencial inicial e final, respetivamente; e $\Delta_c U(C)$ é a energia de combustão do carbono formado, calculada a partir de $\Delta_c u^\circ = -33 \text{ kJ}\cdot\text{g}^{-1}$ [7].

3.4.5. Cálculo do equivalente energético do calorímetro

O equivalente energético do calorímetro, calculado com base no ciclo termoquímico da figura 3.3, permite calcular o valor de $\Delta U(\text{PBI})$ através da expressão (3.32). Tendo em conta as expressões (3.9), (3.27) e (3.28), a partir da expressão (3.32), é possível deduzir a expressão (3.33), que permite o cálculo do equivalente energético do calorímetro, em que todos os termos foram descritos anteriormente.

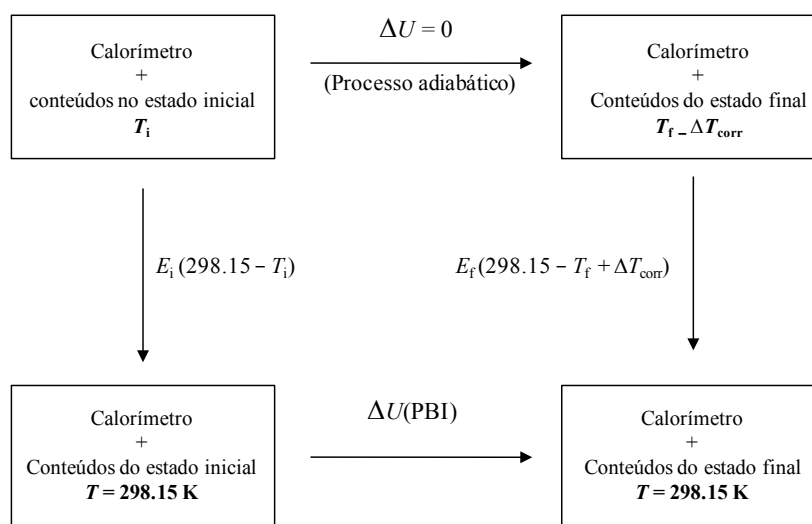


Figura 3.3. Ciclo termoquímico para o cálculo de ϵ_{cal} .

$$\Delta U(\text{PBI}) = -E_i \cdot (298.15 - T_i) + E_f \cdot (298.15 - T_f + \Delta T_{\text{corr}}) \quad (3.32)$$

$$\epsilon_{\text{cal}} = \frac{[-\Delta U(\text{PBI}) + \epsilon_i \cdot (T_i - 298.15) + \epsilon_f \cdot (298.15 - T_f + \Delta T_{\text{corr}})]}{\Delta T_{\text{ad}}} \quad (3.33)$$

As experiências de calorimetria de combustão em bomba rotativa são realizadas de modo a que a temperatura final do período principal seja próxima de 298.15 K permitindo, deste modo, minimizar o termo $\epsilon_f \cdot (298.15 - T_f + \Delta T_{\text{corr}})$, devido à maior complexidade em quantificar o produtos de combustão.

Numa experiência de combustão, o equivalente energético do calorímetro é corrigido ($\epsilon(\text{calor})_{\text{corr.}}$) segundo a expressão (3.34), sempre que a massa de água do calorímetro difira de uma massa de água de referência.

$$\varepsilon(\text{calor})_{\text{corr.}} = \varepsilon(\text{calor}) + c_p(\text{H}_2\text{O}, \text{l}) \cdot \Delta m(\text{H}_2\text{O}, \text{l}) \quad (3.34)$$

Na expressão (3.34), $c_p(\text{H}_2\text{O}, \text{l})$ representa a capacidade calorífica da água no estado líquido e $\Delta m(\text{H}_2\text{O}, \text{l})$ é a diferença entre a massa de água adicionada ao vaso calorimétrico e a massa de referência específica para cada calorímetro.

3.5. Substâncias teste

O funcionamento dos sistemas calorimétricos e dos procedimentos adotados neste trabalho foi avaliado por outros investigadores.

No caso de compostos orgânicos com enxofre, estudados no calorímetro de combustão em bomba rotativa NPL, foi determinada a energia mássica de combustão padrão do tiantreno de $\Delta_c u^\circ = -(33468.3 \pm 2.4) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [14], de acordo com o valor recomendado de $\Delta_c u^\circ = -(33468 \pm 4) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [15].

No caso de compostos organofluorados, estudados no calorímetro de combustão em bomba rotativa LUND, foi determinada a energia mássica de combustão padrão do ácido 4-fluorobenzóico e do ácido pentafluorobenzóico (este último, recomendado como substância teste para compostos com uma razão atômica entre hidrogénio e flúor inferior a 1), obtendo-se $\Delta_c u^\circ = -(21865.1 \pm 2.0) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [16] e $\Delta_c u^\circ = -(12059.2 \pm 3.6) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [16], respetivamente, de acordo com os valores recomendados de $\Delta_c u^\circ = -(21860.0 \pm 4.0) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [15] e $\Delta_c u^\circ = -(12060.4 \pm 4.8) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [15].

No caso de compostos organoclorados, estudados no calorímetro de combustão em bomba rotativa NPL, foi determinada a energia mássica de combustão padrão do ácido 4-clorobenzóico com uma energia mássica de combustão padrão de $\Delta_c u^\circ = -(19568.6 \pm 2.4) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [17], de acordo com o valor recomendado de $\Delta_c u^\circ = -(19566.4 \pm 1.5) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [15].

No caso de compostos orgânicos com bromo foi determinada a energia mássica de combustão padrão do ácido 4-bromobenzóico com uma energia mássica de combustão padrão de $\Delta_c u^\circ = -(15260.9 \pm 2.2) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [18], de acordo com o valor recomendado de $\Delta_c u^\circ = -(15261.0 \pm 4.2) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [15].

3.6. Auxiliares de combustão

Neste trabalho, a preparação das amostras da 2-amino-4-metilpirimidina, da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e do 5,6-dihidrouracilo foi realizada em atmosfera de azoto seco devido à sua higroscopicidade. Face à decomposição da 2-bromopirimidina em contacto com o ar, o mesmo método de preparação de amostras foi aplicado a este composto. Para evitar

combustões incompletas, foi utilizado melinex como auxiliar de combustão dos compostos 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, 2-cloro-4-metoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, 4-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, 5-amino-4,6-dicloropirimidina e 5-bromopirimidina. O valor da energia mássica de combustão padrão do melinex foi determinado por Snelson e Skinner [19] ($\Delta_c u^\circ = -(22902 \pm 5) \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). Em cada experiência, a massa de melinex usada foi corrigida para a fração de água absorvida através do fator de correção de 0.0032 [19].

Para aumentar a razão atômica de hidrogénio em relação ao carbono na combustão da 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina, da 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina e do ditiouracilo, e evitar combustões incompletas no caso da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, usou-se como auxiliar de combustão duas amostras de *n*-hexadecano ($\geq 0.99 \%$), ambas adquiridas à Aldrich Chemical Co., com uma energia mássica de combustão padrão de $\Delta_c u^\circ = -(47150.4 \pm 3.2) \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ [20], no caso da 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina, 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina e ditiouracilo, e $\Delta_c u^\circ = -(47126.3 \pm 1.4) \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ [21], no caso da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina.

Devido à volatilidade à pressão atmosférica e temperatura ambiente do líquido 2,4-dimetoxipirimidina, efetuou-se a combustão deste composto encerrado num saco de polietileno, com uma energia mássica de combustão padrão de $\Delta_c u^\circ = -(46282.4 \pm 4.8) \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, determinada por outros investigadores [22] neste laboratório.

3.7. Energia mássica de combustão padrão

O valor da energia mássica de combustão padrão de cada composto é calculado através da equação (3.35) para compostos orgânicos com átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio, azoto e, adicionalmente, enxofre ou fluor; a equação (3.36) é usada para compostos orgânicos com o átomo de cloro; e a equação (3.37) é utilizada para compostos orgânicos que contenham o átomo de bromo, sendo que m_{composto} é a massa de composto, expressa em gramas.

$$\Delta_c u^\circ = \frac{\Delta U(\text{PBI}) - \Delta U(\text{alg}) - \Delta U(\text{HNO}_3) - \Delta U(\text{aux}) + \Delta U(\text{C}) - \Delta U_{\Sigma}}{m_{\text{composto}}} \quad (3.35)$$

$$\Delta_c u^\circ = \frac{\Delta U(\text{PBI}) - \Delta U(\text{alg}) - \Delta U(\text{HNO}_3) - \Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) - \Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) + \Delta U(\text{C}) - \Delta U_{\Sigma}}{m_{\text{composto}}} \quad (3.36)$$

$$\Delta_c u^\circ = \frac{\Delta U(\text{PBI}) - \Delta U(\text{alg}) - \Delta U(\text{HNO}_3) - \Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) - \Delta U(\text{H}_2\text{PtBr}_4) + \Delta U(\text{C}) - \Delta U_{\Sigma}}{m_{\text{composto}}} \quad (3.37)$$

Nas expressões (3.35), (3.36) e (3.37), ΔU_{PBI} é calculado através da expressão (3.38), em que ε_i e ε_f são calculados de modo análogo ao definido anteriormente, usando as expressões (3.29) e (3.30), mas tendo em conta a massa e a capacidade calorífica mássica, a volume constante, do composto e da solução aquosa.

$$\begin{aligned} \Delta U(\text{PBI}) = & - [\varepsilon_{\text{cal}} + \Delta m(\text{H}_2\text{O}) \cdot c_p(\text{H}_2\text{O}, l)] \Delta T_{\text{ad}} + \varepsilon_i \cdot (T_i - 298.15) \\ & + \varepsilon_f \cdot (298.15 - T_f + \Delta T_{\text{corr}}) + \Delta U(\text{ign}) \end{aligned} \quad (3.38)$$

$\Delta U(\text{aux})$ é a variação da energia interna de combustão do composto auxiliar.

$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3)$, nas expressões (3.36) e (3.37), representa a variação de energia interna de oxidação de As_2O_3 a As_2O_5 [23], segundo a reação representada pela equação (3.39).



$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6)$, na expressão (3.36), representa a variação de energia interna associada à oxidação da platina, traduzida pela equação (3.7), determinada com base na perda de massa de platina do cadinho e no valor de $\Delta_f H_m^\circ(\text{H}_2\text{PtCl}_6, \text{aq}) = -(676.1 \pm 0.1) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [23].

$\Delta U(\text{H}_2\text{PtBr}_4)$, na expressão (3.37), representa a variação de energia interna associada à oxidação da platina, traduzida pela equação (3.8), determinada com base na perda de massa de platina do cadinho e no valor de $\Delta_f H_m^\circ(\text{H}_2\text{PtBr}_4, \text{aq}) = -(368.2 \pm 0.1) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [23].

ΔU_z , nas expressões (3.35), (3.36) e (3.37) representa a variação de energia interna relativa às correções para o estado padrão [23,24,25], antes e depois da combustão. Antes da combustão, as principais contribuições energéticas para este termo de correção são devidas à compressão, de 0.10 MPa a 3.04 MPa, das fases sólidas, líquidas e gasosas; a solubilização de $\text{N}_2(\text{g})$ e $\text{O}_2(\text{g})$ na fase aquosa; e a vaporização da água até à saturação da fase gasosa no interior da bomba. Depois da combustão, as principais contribuições energéticas para este termo de correção são devidas à descompressão dos produtos de combustão até 0.10 MPa; a condensação do vapor de água formado; a remoção da fase líquida de $\text{N}_2(\text{g})$, $\text{O}_2(\text{g})$ e $\text{CO}_2(\text{g})$ formados durante a combustão; e a diluição da fase aquosa final, até à obtenção de uma solução com uma concentração de referência, que varia consoante o tipo de ácidos que se formam.

3.8. Entalpia molar de formação padrão, no estado condensado

As energias mássicas de combustão padrão obtidas experimentalmente para os compostos estudados, $\Delta_c u^\circ$, referem-se às equações químicas gerais (3.1), (3.3), (3.4) e (3.6), consoante o tipo de átomos que os constituam. Conhecendo a massa molar do composto (M), é possível calcular a energia molar de combustão padrão, $\Delta_c U_m^\circ$, de acordo com a equação (3.40).

$$\Delta_c U_m^\circ = \Delta_c u^\circ \cdot M \quad (3.40)$$

Considerando a pressão padrão, p° , e a variação de volume das espécies intervenientes na reação traduzida pelas equações (3.1), (3.3), (3.4) ou (3.6), é possível calcular a correspondente entalpia molar de combustão padrão, $\Delta_c H_m^\circ$, através da equação (3.41). Dado que os volumes molares das espécies sólidas ou líquidas são desprezáveis em relação aos volumes molares das espécies gasosas e admitindo o comportamento das espécies gasosas próximo da idealidade, reduz-se a equação (3.41) à equação (3.42), em que Δn_g é a variação da quantidade de substância em fase gasosa na equação química que traduz a reação de combustão, R é a constante dos gases ($R = 8.314471 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) e T a temperatura de referência de 298.15 K.

$$\Delta_c H_m^\circ = \Delta_c U_m^\circ + p\Delta V \quad (3.41)$$

$$\Delta_c H_m^\circ = \Delta_c U_m^\circ + \Delta n_g RT \quad (3.42)$$

Recorrendo à lei de Hess, calcula-se a entalpia molar de formação padrão, no estado cristalino, $\Delta_f H_m^\circ(\text{cr})$, de cada composto, através das equações (3.43), (3.44), (3.45), (3.46) ou (3.47), consoante o tipo de compostos, considerando $\Delta_f H_m^\circ(\text{CO}_2, \text{g}) = -(393.51 \pm 0.13) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [13], $\Delta_f H_m^\circ(\text{H}_2\text{O}, \text{l}) = -(285.930 \pm 0.042) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [13], $\Delta_f H_m^\circ(\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 115\text{H}_2\text{O}, \text{l}) = -(887.81 \pm 0.01) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [13], $\Delta_f H_m^\circ(\text{HF} \cdot 10\text{H}_2\text{O}, \text{l}) = -(322.034 \pm 0.650) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [26] $\Delta_f H_m^\circ(\text{HCl} \cdot 600\text{H}_2\text{O}, \text{l}) = -(166.540 \pm 0.005) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [13] e $\Delta_f H_m^\circ(\text{HBr} \cdot 600\text{H}_2\text{O}, \text{l}) = -(120.204 \pm 0.005) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [13].

$$\Delta_f H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d, cr) = a \Delta_f H_m^\circ(CO_2, g) + \frac{b}{2} \Delta_f H_m^\circ(H_2O, l) - \Delta_c H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d, cr) \quad (3.43)$$

$$\begin{aligned} \Delta_f H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d S_e, cr) = & a \Delta_f H_m^\circ(CO_2, g) + \frac{b-2e}{2} \Delta_f H_m^\circ(H_2O, l) \\ & + e \Delta_f H_m^\circ(H_2SO_4 \cdot 11H_2O, l) - \Delta_c H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d S_e, cr) \end{aligned} \quad (3.44)$$

$$\begin{aligned} \Delta_f H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d F_e, cr) = & a \Delta_f H_m^\circ(CO_2, g) + \frac{b-e}{2} \Delta_f H_m^\circ(H_2O, l) \\ & + e \Delta_f H_m^\circ(HF \cdot 10H_2O, l) - \Delta_c H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d F_e, cr) \end{aligned} \quad (3.45)$$

$$\begin{aligned} \Delta_f H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d Cl_e, cr) = & a \Delta_f H_m^\circ(CO_2, g) + \frac{b-e}{2} \Delta_f H_m^\circ(H_2O, l) \\ & + d \Delta_f H_m^\circ(HCl \cdot 600H_2O, l) - \Delta_c H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d Cl_e, cr) \end{aligned} \quad (3.46)$$

$$\begin{aligned} \Delta_f H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d Br_e, cr) = & a \Delta_f H_m^\circ(CO_2, g) + \frac{b-e}{2} \Delta_f H_m^\circ(H_2O, l) \\ & + d \Delta_f H_m^\circ(HBr \cdot 600H_2O, l) - \Delta_c H_m^\circ(C_a H_b O_c N_d Br_e, cr) \end{aligned} \quad (3.47)$$

3.9. Intervalo de incerteza

O intervalo de incerteza do valor de energia mássica de combustão de cada composto foi considerado como sendo o desvio padrão da média (σ_m) de n determinações independentes, conforme a expressão (3.48), em que x_i é o valor de cada ensaio e \bar{x} é o respetivo valor médio.

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}} \quad (3.48)$$

Para o cálculo da incerteza da energia molar de combustão padrão, $\sigma_m(\Delta_c U_m^\circ)$, foi adoptado o procedimento proposto por Rossini [27], conforme a expressão (3.49), em que $\Delta_c U_{comp}^\circ$, ε_{cal} , $\Delta_c U_{AB}^\circ$ e $\Delta_c U_{aux}^\circ$ representam, respetivamente, a energia mássica de combustão padrão do composto, o equivalente energético do calorímetro, a energia mássica de combustão padrão do ácido benzóico e a energia mássica de combustão padrão do

auxiliar de combustão. Na mesma expressão, $\sigma_m(\Delta_c u_{\text{comp.}}^0)$, $\sigma_m(\varepsilon_{\text{cal}})$, $\sigma_m(\Delta_c u_{\text{AB}}^0)$ e $\sigma_m(\Delta_c u_{\text{aux}}^0)$ representam os desvios padrão das respetivas propriedades.

$$\frac{\sigma_m(\Delta_c u_m^0)}{\Delta_c u_m^0} = 2 \sqrt{\left(\frac{\sigma_m(\Delta_c u_{\text{comp.}}^0)}{\Delta_c u_{\text{comp.}}^0} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_m(\varepsilon_{\text{cal}})}{\varepsilon_{\text{cal}}} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_m(\Delta_c u_{\text{AB}}^0)}{\Delta_c u_{\text{AB}}^0} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_m(\Delta_c u_{\text{aux}}^0)}{\Delta_c u_{\text{aux}}^0} \right)^2} \quad (3.49)$$

3.10. Correção das massas pesadas para a impulsão

A massa volúmica de cada composto foi usada para corrigir o valor de massa registado numa balança Mettler Toledo 245, com uma sensibilidade de $\pm 10^{-5}$ g, para o correspondente valor de massa em vácuo, sem o efeito da impulsão do ar sob os corpos segundo a equação (3.50) [28,29], em que m_v é a massa do composto em vácuo, m_a é a massa aparente do composto registada na balança, ρ_{ar} é a densidade do ar ($1.2 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$, a 101.325 kPa, 293.15 K e 50% de humidade relativa), ρ_{cal} é a densidade dos calibrantes usados na calibração da balança ($8000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$) e ρ_{comp} é a densidade do composto em $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$.

$$m_v = m_a \frac{1 - \frac{\rho_{\text{ar}}}{\rho_{\text{cal}}}}{1 - \frac{\rho_{\text{ar}}}{\rho_{\text{comp}}}} \quad (3.50)$$

3.11. Descrição do calorímetro de combustão em bomba estática

As energias mássicas de combustão padrão de compostos orgânicos contendo apenas carbono, hidrogénio, oxigénio ou azoto, foram determinadas recorrendo a um calorímetro de combustão de bomba estática que foi originalmente montado no National Physical Laboratory, em Teddington, no Reino Unido e, posteriormente, instalado no Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto com algumas modificações [30,31].

3.11.1. Sistema calorimétrico

O sistema calorimétrico encontra-se representado no esquema da figura 3.4, sendo constituído pela bomba de combustão, o vaso calorimétrico, o banho termostatzado e um

conjunto de componentes auxiliares, tais como, o sistema de medição e aquisição de temperatura e o sistema de ignição.

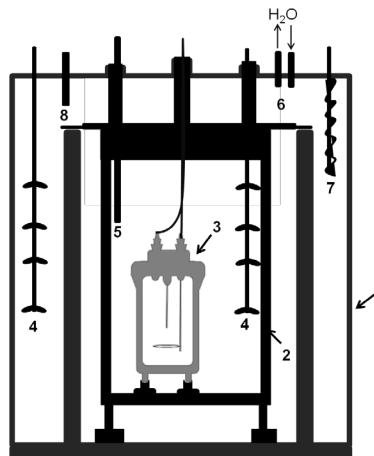


Figura 3.4. Esquema do sistema calorimétrico: 1- Banho termoeestático, 2- Vaso calorimétrico, 3- Bomba de combustão, 4- Agitação do líquido calorimétrico, 5- Sensor de temperatura, 6- Sistema de circulação da água do banho termoeestático, 7- Resistência elétrica e 8- Ligação ao Tronac PTC 41.

3.11.2. Bomba de combustão

A bomba estática de combustão, representada na figura 3.5, é da Parr Instrument Company, modelo 1108, e é constituída por três partes: o corpo, a cabeça e o anel de selagem.

O corpo da bomba possui um volume interno de 0.342 dm^3 e é constituída por aço inoxidável. A cabeça da bomba possui as válvulas de entrada e saída de gases e dois elétrodos revestidos a platina. Para se fechar a bomba, a cabeça é adaptada ao corpo da bomba com a vedação assegurada por um anel de neopreno, enroscando-se o anel de selagem feito de aço-inoxidável.

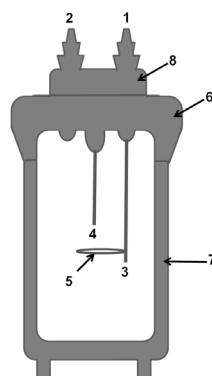


Figura 3.5. Esquema da bomba de combustão: 1- Válvula de entrada de gases, 2- Válvula de saída de gases, 3- Elétrodo isolado, 4- Elétrodo não-isolado, 5- Suporte do cadinho e 6- Anel de selagem, 7- Corpo da bomba e 8- tampa da bomba.

3.11.3. Vaso calorimétrico

A bomba de combustão é introduzida no seu interior, os elétrodos são ligados e uma determinada massa de água destilada é adicionada.

3.11.4. Banho termostatzado

O líquido do banho termostatzado envolve todo o vaso calorimétrico e é composto por água destilada a uma temperatura de (301.500 ± 0.001) K, controlada por um Tronac PTC-41. A uniformização da temperatura é assegurada por dois motores de agitação.

3.11.5. Sistema de medição de temperatura e aquisição de dados

A medição da temperatura do líquido calorimétrico é efetuada por um termómetro de quartzo (Hewlett Packard HP2804A), com uma sensibilidade de $\pm 10^{-4}$ K, ligado a um computador. O programa Labtermo [8,9] permite a aquisição e a visualização, em tempo real, da temperatura do líquido calorimétrico e o cálculo da variação de 'temperatura adiabática' do processo de combustão (seção 3.3.5.).

3.11.6. Sistema de ignição

O sistema de ignição é constituído por um condensador, com uma capacitância de 1400 μ F, e pelos respetivos fios de ligação, que estabelecem um circuito elétrico fechado com a bomba de combustão.

3.12. Descrição do calorímetro de combustão em bomba rotativa NPL

As energias mássicas de combustão padrão de compostos orgânicos contendo enxofre, cloro ou bromo, foram determinadas recorrendo a um calorímetro de combustão isoperibol de bomba rotativa que foi montado no National Physical Laboratory (NPL), em Teddington, no Reino Unido [32] e, posteriormente, na Universidade de Manchester [33]. Este aparelho foi depois transferido para o Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto, onde sofreu algumas alterações [34,35].

3.12.1. Sistema calorimétrico

O sistema calorimétrico encontra-se representado no esquema da figura 3.6, sendo constituído pela bomba de combustão, o vaso calorimétrico, o banho termostatzado e um conjunto de componentes auxiliares, tais como, o sistema de medição e aquisição de temperatura e o sistema de ignição.

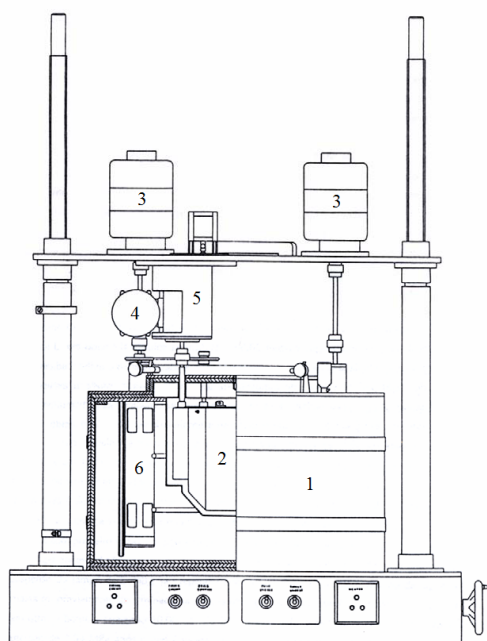


Figura 3.6. Esquema do sistema calorimétrico [34]: 1- Banho termoestático, 2- Vaso calorimétrico, 3- Motores de agitação do banho termostatzado, 4- Motor de agitação do líquido calorimétrico, 5- Motor de rotação da bomba e 6- Sistema de circulação da água do banho termoestático.

3.12.2. Bomba rotativa de combustão

A bomba de combustão rotativa encontra-se representada no esquema da figura 3.7 e é constituída por três partes: a cabeça, o corpo e o anel.

A cabeça da bomba é composta por duas válvulas (de admissão e de escape de gases), o contacto elétrico com o vaso calorimétrico, um eléctrodo isolado e o suporte do cadinho. Ligado à válvula de entrada, existe um tubo através do qual o oxigénio é introduzido no interior da bomba. Este tubo termina abaixo do cadinho de platina de modo a que não haja interferência com o cadinho e os conteúdos do mesmo, quando se enche ou se esvazia a bomba.

O corpo da bomba é feito de aço inoxidável, com uma espessura de 1 cm, possui um volume interno de 0.329 dm^3 , sendo o seu interior revestido com tântalo (0.75 mm). Ao

corpo da bomba está adaptado um sistema que permite a rotação axial e longitudinal da mesma, simultaneamente.

Para se fechar a bomba, a cabeça é adaptada ao corpo da bomba, com a vedação assegurada por um anel de neopreno, e enrosca-se o anel de selagem que é feito de aço-inoxidável.

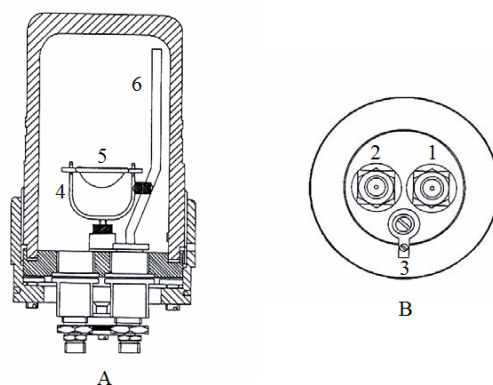


Figura 3.7. Esquema da bomba de combustão rotativa [34]: A- Bomba de combustão com a cabeça acoplada e voltada para baixo (corte longitudinal), B- Cabeça da bomba e anel de selagem (vista de topo); 1- Válvula de entrada de gases, 2- Válvula de saída de gases, 3- Contacto elétrico, 4- Suporte do cadinho, 5- Cadinho de platina e 6- Tubo de entrada de gases.

3.12.3. Vaso calorimétrico

O vaso calorimétrico representado no esquema da imagem 3.8 é revestido internamente a ouro. Neste vaso é introduzida a bomba com a cabeça voltada para baixo, de modo a que o eléctrodo e as válvulas fiquem protegidos pela solução de bomba aquando da combustão. A bomba é colocada num suporte, que vai permitir a sua rotação, e ligada aos contactos eléctricos, sendo, seguidamente, submersa pelo líquido calorimétrico (água destilada).

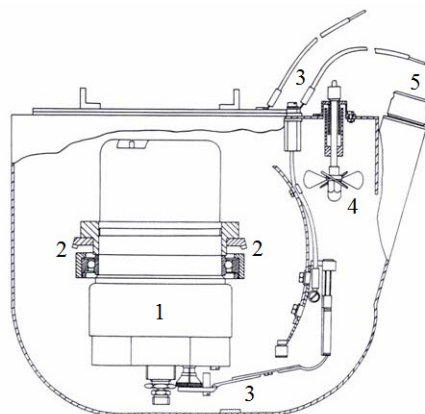


Figura 3.8. Esquema do vaso calorimétrico [34]: 1- Bomba de combustão, 2- Mecanismo de rotação, 3- Contactos eléctricos, 4- Agitador e 5- Orifício de entrada do termómetro de quartzo.

3.12.4. Banho termostatzado

O líquido do banho termostatzado é composto por água destilada e encontra-se a uma temperatura de (299.050 ± 0.001) K, controlada por um Tronac PTC-41. A homogeneização da temperatura é assegurada por dois motores de agitação (FRACMO, 1425 r.p.m.).

3.12.5. Sistema de medição de temperatura e aquisição de dados

A medição da temperatura do líquido calorimétrico é efectuada por um termómetro de quartzo (Hewlett Packard HP2804A), com uma sensibilidade de $\pm 10^{-4}$ K, ligado a um computador. O programa Labtermo [8,9] permite a aquisição e a visualização, em tempo real, da temperatura do líquido calorimétrico e o cálculo da variação de 'temperatura adiabática' do processo de combustão.

3.12.6. Sistema de ignição

O sistema de ignição é constituído por um condensador, com uma capacitância de 1281 μ F, e pelos respectivos fios de ligação, que estabelecem um circuito eléctrico fechado com a bomba de combustão.

3.13. Descrição do calorímetro de combustão em bomba rotativa LUND

As energias mássicas de combustão padrão de compostos de compostos orgânicos contendo fluor, foram determinadas recorrendo a um calorímetro de combustão isoperibol de bomba rotativa, construído em Lund, na Suécia, com base no modelo desenvolvido pelo Professor Stig Sunner [6] e, posteriormente, transferido para o Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto [8].

3.13.1. Bomba rotativa de combustão

A bomba de combustão rotativa encontra-se esquematizada na figura 3.9 e é constituída por três partes: a cabeça, o corpo e o anel.

A cabeça da bomba é composta por duas válvulas (de admissão e de escape de gases), o contacto elétrico com o vaso calorimétrico, um eléctrodo isolado e o suporte do cadinho.

O corpo da bomba é constituído por aço inoxidável, possui um volume interno de 0.258 dm^3 , sendo o seu interior revestido com platina. Ao corpo da bomba está adaptado um sistema que permite a rotação axial e longitudinal da mesma, simultaneamente.

Para se fechar a bomba, a cabeça é adaptada ao corpo da bomba com a vedação assegurada por um anel de neopreno, enroscando-se o anel de selagem constituído por aço-inoxidável.

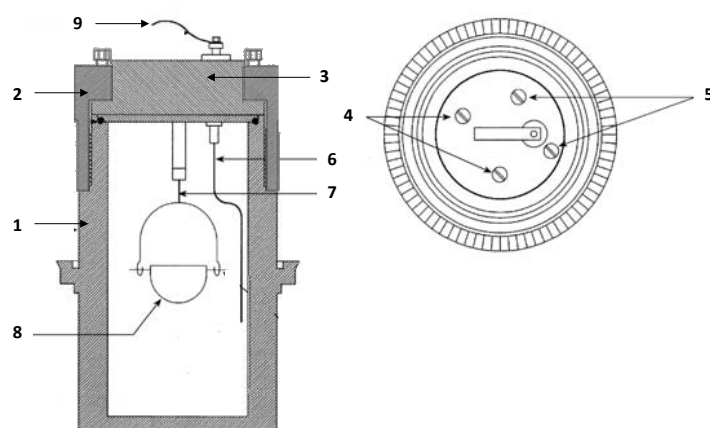


Figura 3.9. Esquema da bomba de combustão rotativa [36], vista de lado (esquerda) e de cima (direita): 1- Corpo da bomba, 2- Anel de Selagem, 3-Cabeça da bomba, 4- Válvula de entrada de gases, 5- Válvula de saída de gases, 6- Eléctrodo isolado, 7- Eléctrodo não-isolado, 8- Cadinho de platina e 9- Contacto elétrico.

3.13.2. Vaso calorimétrico

O vaso calorimétrico encontra-se representado na figura 3.10 e é revestido a cobre. A bomba é colocada num suporte do vaso, que vai permitir a sua rotação, e ligada aos contactos elétricos, sendo, seguidamente, submersa pelo líquido calorimétrico (água destilada), cuja homogeneização da temperatura é assegurada por um agitador de pás acoplado a um motor elétrico.

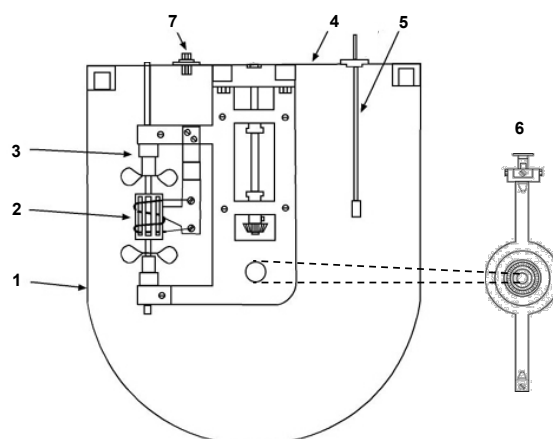


Figura 3.10. Esquema do vaso calorimétrico [36]: 1- Vaso calorimétrico, 2- Resistência de aquecimento, 3- Agitação do líquido calorimétrico, 4- Tampa do vaso calorimétrico, 5- Termómetro de quartzo, 6- Suporte para a rotação da bomba e 7- Contactos eléctricos.

3.13.4. Banho termostatzado

O líquido do banho termostatzado é composto por água e encontra-se a uma temperatura de (298.650 ± 0.001) K, controlada por um Tronac PTC-41. A homogeneização da temperatura é assegurada por um motor de agitação (Sand Blom STOHNE AB, modelo WKN 90-40).

3.13.5. Sistema de medição de temperatura e aquisição de dados

A medição da temperatura do líquido calorimétrico é efetuada por um termómetro de quartzo (Hewlett Packard HP2804A), com uma sensibilidade de $\pm 10^{-4}$ K, ligado a um computador. O programa Labtermo [8,9] permite a aquisição e a visualização, em tempo real, da temperatura do líquido calorimétrico e o cálculo da variação de 'temperatura adiabática' do processo de combustão.

3.13.6. Sistema de ignição

O sistema de ignição é constituído por um condensador, com uma capacitância de 1400 μ F, e pelos respetivos fios de ligação, que estabelecem um circuito eléctrico fechado com a bomba de combustão.

3.14. Análise dos produtos de combustão

3.14.1. Análise do ácido nítrico

O ácido nítrico formado nas experiências de calorimetria de combustão em bomba estática e de determinação do equivalente energético dos calorímetros de combustão em bomba rotativa provém dos compostos estudados e/ou do azoto que contamina o oxigénio com que se enche a bomba. Parte desse azoto, sofre oxidação e dissolve-se na água presente no interior da bomba. Para ser quantificado, depois da combustão, titula-se a solução do interior da bomba e as águas de lavagem com uma solução de hidróxido de sódio com uma concentração conhecida, segundo a equação (3.51), usando vermelho de metilo como indicador.



3.14.2. Análise do ácido nítrico – Método da liga de Devarda

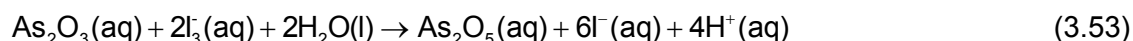
O ácido nítrico formado nas experiências de combustão de compostos estudados em calorimetria de combustão em bomba rotativa é quantificado pelo método de Devarda [37]. Neste método, é utilizada uma liga constituída por cobre (50 %), alumínio (45 %) e zinco (5%), em meio fortemente alcalino, onde o anião nitrato reage com a liga metálica, segundo a equação química (3.52), sendo reduzido a amoníaco gasoso, que é posteriormente destilado.



Num balão, coloca-se 3g de liga de Devarda (Aldrich Chemical Co.), 220 cm³ de água desionizada e 50.00 cm³ de solução de lavagem da bomba. Depois de montada a destilação, adiciona-se, gota a gota, uma solução de KOH [cerca de 3 g de KOH (Panreac, p.a.) dissolvidos em 30 cm³ de água desionizada]. O amoníaco é destilado, durante duas a três horas, para um matraz contendo 50.00 de HCl ~0.1 mol·dm⁻³. No final, recorre-se a uma titulação por retorno, adicionando-se 30.00 de NaOH ~0.2 mol·dm⁻³, e titulando-se o excesso de OH⁻, com HCl padrão 0.1000 mol·dm⁻³, usando vermelho de metilo como indicador. A quantidade de ácido nítrico formado na combustão de um composto é determinada através da diferença entre o volume gasto nos ensaios em branco (sem amoníaco destilado) e o volume gasto nos ensaios com destilado.

3.14.3. Análise do óxido de arsénio

A quantidade de óxido de arsénio (III) que não reage no processo de combustão é determinada por iodometria, titulando-se duas alíquotas de 20.00 cm³ da solução de lavagem da bomba com uma solução padrão de triiodeto de potássio ~0.05000 mol·dm⁻³ (concentração rigorosa determinada por titulação com solução padrão de tiosulfato de sódio 0.1000 mol·dm⁻³, Titrisol Merck) utilizando cozimento de amido como indicador. A reação é traduzida pela equação química (3.53).



Referências

- [1] E. Prosen, 'Combustion in a Bomb of Compounds Containing Carbon, Hydrogen, Oxygen and Nitrogen', em: F.D. Rossini (Ed.), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 6).
- [2] G. Waddington, S. Sunner, W.N. Hubbard, 'Combustion in a Bomb of Organic Sulfur Compounds', em: F.D. Rossini (Ed.), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 7).
- [3] A.J. Head, W.D. Good, 'Combustion of Liquid/Solid Organic Compounds With Non-Metallic Hetero-Atoms', em: S. Sunner, M. Mansson (Ed.), *Experimental Chemical Thermodynamics*, Vol. 1, Combustion Calorimetry, Chemical Center, Lund University, Sweden, 1979 (cap. 9).
- [4] W.D. Scoot, D.W. Scoot, 'Combustion in a Bomb of Organic Fluorine Compounds', em: H.A. Skinner (Ed.), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962 (cap. 2).
- [5] L. Smith; W. N. Hubbard, 'Combustion in a Bomb of Organic Chlorine Compounds' em: F.D. Rossini (Ed), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 8).
- [6] S. Sunner, 'Basic Principles of Combustion Calorimetry', em: S. Sunner, M. Mansson (Ed.), *Experimental Chemical Thermodynamics*, Vol. 1, Combustion Calorimetry, Chemical Center, Lund University, Sweden, 1979 (cap. 2).
- [7] J. Coops; R.S. Jessup; K. Van Nes, 'Calibration of Calorimeters for Reactions in a Bomb at Constant Volume', em: F.D. Rossini (Ed), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap 3).
- [8] L.M.N.B.F. Santos, Dissertação de Doutoramento, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, (1995).
- [9] L.M.N.B.F. Santos, M.T. Silva, B. Schröder, L. Gomes, *J. Therm. Anal. Calorim.* 89 (2007) 175–180.
- [10] I. Wadso, *LKB Inst. J.* 13 (1966) 33–39.
- [11] W.D. Good, D.W. Scott, G. Waddington, *J. Phys. Chem.* 60 (1956) 1080-1089.
- [12] Certificate of Analysis, Standard Reference Material 39j, Benzoic Acid Calorimetric Standard. N.B.S., Washington, (1995).
- [13] The NBS Tables of Chemical Thermodynamic Properties, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 11 (Suppl. 2) (1982).
- [14] A.F.L.O.M. Santos, Dissertação de Doutoramento, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, (2007).
- [15] R. Sabbah, A. Xu-Wu, J.S. Chickos, M.L. Planas Leitão, M.V. Roux, L.A. Torres, *Thermochim. Acta* 331 (1999) 93–204.
- [16] M.A.V. Ribeiro da Silva, A.I.M.C.L. Ferreira, J.R.B. Gomes, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 2052–2061.
- [17] M.A.V. Ribeiro da Silva, A.I.M.C.L. Ferreira, *J. Chem. Thermodyn.* 40 (2008) 362–368.
- [18] M.A.V. Ribeiro da Silva, A.I.M.C.L. Ferreira, *J. Chem. Thermodyn.* 42 (2009) 499–505.
- [19] A. Snelson, H.A. Skinner, *Trans. Faraday Soc.* 56 (1960) 1776–1783.
- [20] T.L.P. Galvão, V.L.S. Freitas, C.C.S. Sousa, A.I.M.C.L. Ferreira, A.F.L.O.M. Santos, *Comunicação Pessoal* (2010).
- [21] L.M.P.F. Amaral, A.L.R. Silva, *Comunicação Pessoal* (2012).
- [22] J.F.R.C. Oliveira, Dissertação de Seminário em Termoquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, (2008).
- [23] A.T. Hu, G.C. Sinke, M. Månsson, B. Ringné, *J. Chem. Thermodyn.* 4 (1972) 283–299.

- [24] W.N. Hubbard, D.W. Scott, G. Waddington, 'Standard States and Corrections for Combustions in a Bomb at a Constant Volume', em: F.D. Rossini (Ed.), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 5).
- [25] W. N. Hubbard, D.W. Scott, G. Waddington, *J. Phys. Chem.* 58 (1954) 152–162.
- [26] G.K. Johnson, P.N. Smith, W.N. Hubbard, *J. Chem. Thermodyn.* 5 (1973) 793–809.
- [27] F.D. Rossini, 'Assignment of Uncertainties', em: F.D. Rossini (Ed.), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 14).
- [28] Good Practice Guidance, Buoyancy Correction and Air Density Measurement, National Physical Laboratory Teddington, Middlesex, TW11 0LW.
- [29] Proper Weighing with Laboratory Balances, Mettler-Toledo AG, Laboratory & Weighing Technologies CH-8606 Greifensee, Switzerland.
- [30] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.D.M.C. Ribeiro da Silva, G. Pilcher, *Rev. Port. Quim.* 26 (1984) 163–172.
- [31] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.D.M.C. Ribeiro da Silva, G. Pilcher, *J. Chem. Thermodyn.* 16 (1984) 1149–1155.
- [32] J.D. Cox, H.A. Gundry, A.J. Head, *Trans. Faraday Soc.* 60 (1964) 653–665.
- [33] M.D.M.C Ribeiro da Silva, P. Souza, G. Pilcher, *J. Chem. Thermodyn.* 21 (1989) 173–178.
- [34] J.M. Gonçalves, *Dissertação de Doutoramento*, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, (1996).
- [35] M.A.V. Ribeiro da Silva, J.M. Gonçalves, G. Pilcher, *J. Chem. Thermodyn.* 29 (1997) 253–260.
- [36] A.I.M.C.L. Ferreira, *Dissertação de Doutoramento*, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, (2005).
- [37] A.I. Vogel, *Quantitative Inorganic Analysis*, Longman, London, 1978.

4. TÉCNICA DE EFUSÃO DE KNUDSEN

4. Técnica de Efusão de Knudsen

A técnica de efusão de Knudsen permite obter as pressões de vapor de um determinado composto, a várias temperaturas, sendo possível calcular as correspondentes entalpias e entropias de transição da fase condensada para a fase gasosa por aplicação da equação de Clausius-Clapeyron.

4.1. Fundamentos

4.1.1. Equação de Knudsen

Numa experiência de efusão de Knudsen por perda de massa, o composto cristalino é colocado na base de uma célula de Knudsen, a uma temperatura constante, T , e o vapor, que se assume estar em equilíbrio com a fase cristalina, efunde para fora da célula, que se encontra a pressão reduzida, através de um pequeno orifício localizado na parte superior da mesma. Recorrendo à equação de Knudsen, (4.1), é possível calcular a pressão de vapor p de um composto, à temperatura T , a partir da massa de amostra Δm que efunde pelo orifício, durante um determinado tempo Δt , em que A_o é a área do orifício, R a constante dos gases e M a massa molar do vapor efundido.

$$p = \frac{\Delta m}{A_o \Delta t} \cdot \left(\frac{2\pi RT}{M} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.1)$$

A expressão deduzida por Knudsen resulta diretamente da teoria cinética dos gases. Considerando uma superfície de uma célula, a frequência Z com que as moléculas de um determinado gás colidem com ela, ou seja, o número de moléculas que embatem na superfície por instante de tempo, dN/dt , pode ser calculada através da equação (4.2) [1,2], dependendo da área de superfície, da velocidade média das moléculas, \bar{c} , e do número de moléculas por unidade de volume, N/V . Se existir um orifício de área A_o na superfície da célula, suficientemente pequeno para que a velocidade e a densidade de partículas no gás se mantenham praticamente constantes, o número de moléculas que atravessam o orifício, N , durante um determinado tempo t , pode ser igualmente calculado através da expressão (4.2) [1,2].

$$Z = \frac{dN}{dt} = \frac{1}{4} \cdot \frac{N}{V} \cdot A_o \cdot \bar{c} \quad (4.2)$$

A velocidade média das moléculas, \bar{c} , pode ser calculada a partir da expressão (4.3) [1,2]. Assumindo o comportamento de gás ideal, $PV = nRT = (N/N_A)RT$, é possível obter a equação (4.4), em que N_A é a constante de Avogadro. Substituindo as equações (4.4) e (4.3), na equação (4.2), é possível obter a equação (4.5).

$$\bar{c} = \sqrt{\frac{8RT}{\pi M}} \quad (4.3)$$

$$\frac{N}{V} = \frac{pN_A}{RT} \quad (4.4)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{p \cdot A_o \cdot N_A}{(2\pi MRT)^{\frac{1}{2}}} \quad (4.5)$$

Sabendo que $N/N_A = m/M$, é possível saber a massa de vapor que efunde através da equação (4.6). Assumindo uma pressão de vapor constante durante o processo, $dm/dt = \Delta m/\Delta t$, é possível obter a equação de Knudsen (4.1).

$$\frac{dm}{dt} = p \cdot A_o \cdot \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.6)$$

4.1.2. Condições de idealidade

A pressão de vapor de uma espécie, a uma determinada temperatura, pode ser obtida pela expressão (4.1). Contudo, esta expressão pressupõe certas condições, algumas delas ideais, que são enumeradas em seguida [2,3]:

a) *Saturação da pressão no interior da célula.*

A presença do orifício reflete-se numa diminuição da pressão perto do mesmo, que será tanto mais pronunciada quanto maior for o orifício.

b) *Equilíbrio térmico entre a vizinhança, a célula, o composto e o vapor.*

Se o orifício for demasiado grande, o composto pode vaporizar tão depressa, que a energia necessária para esse processo (endotérmico) pode não ser compensada pelo calor vindo da vizinhança termoestatizada. Como consequência, a superfície da amostra pode apresentar uma temperatura inferior à temperatura medida (vizinhança) e a pressão de vapor obtida será inferior à pressão de vapor correspondente à

temperatura da vizinhança, T (normalmente, a temperatura medida). Estes fenómenos tornam-se mais pronunciados no caso de não haver uma boa condutividade térmica por parte da amostra, ou entre a vizinhança e a célula, ou entre a célula e a amostra.

c) *Orifício de espessura nula.*

Na realidade, o orifício tem sempre uma superfície finita definida pela sua espessura, na qual as partículas podem embater e voltar para dentro da célula. Neste caso, a massa perdida pela célula será inferior à massa que realmente atingiu o orifício e a pressão de vapor calculada será inferior à real. Devido a este efeito, inclui-se na expressão de Knudsen (4.7), um termo, w_o , deduzido por Clausing (4.8) [4], que representa a probabilidade de transmissão das moléculas através do orifício, em que l representa a espessura do orifício e r o raio. Outra expressão que permite o cálculo aproximado de w_o , é a expressão (4.9), deduzida por Dushman [5], que foi usada neste trabalho, dado que se verificou uma maior concordância entre os valores obtidos através desta expressão e os da literatura.

$$p = \frac{m}{A_o t w_o} \cdot \left(\frac{2\pi RT}{M} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.7)$$

$$w_o = \frac{1}{1 + \frac{l}{2r}} \quad (4.8)$$

$$w_o = \frac{1}{1 + \frac{3l}{8r}} \quad (4.9)$$

d) *Existência de um fluxo molecular.*

Um fluxo é considerado molecular quando as colisões entre moléculas de gás são raras quando comparadas com o número de colisões entre as moléculas e as paredes da célula, ou seja, são as colisões com as paredes da célula que condicionam o fluxo e não as colisões intermoleculares. Esta condição é cumprida para pressões baixas, considerando-se normalmente o limite máximo de pressão de vapor de 1.0 Pa [3].

e) *Quando uma molécula colide contra as paredes da célula, é refletida independentemente do ângulo de incidência.*

Esta conclusão foi retirada por Knudsen a partir do estudo experimental de fluxo de gases em tubos cilíndricos. Vários investigadores demonstraram [6-8] que a reflexão

irregular das moléculas se devia a um processo de adsorção nas paredes dos tubos, durante um determinado período de tempo, após colidirem com as mesmas. Este processo pode levar, para além de um fluxo de moléculas por efusão, a um fluxo de moléculas por difusão. Contudo, para se contabilizar o fluxo por difusão é necessário conhecer alguns parâmetros característicos, que dependem do composto e do material de que é feita a célula e que são quase sempre desconhecidos. Este tipo de efeitos, quando existem, mas não são contabilizados, pode levar ao cálculo de uma pressão de vapor superior à real. Contudo, o uso de três células com orifícios de raio diferente permite verificar a existência deste tipo de erros, dado que o efeito de fenómenos de difusão aumenta com a diminuição do raio do orifício e da pressão de vapor [3]. Desta forma, o uso da equação de Knudsen também pressupõe a ausência de fenómenos de difusão superficial.

- f) *Condensação de todas as moléculas que colidem com a superfície da fase condensada.*

Uma fração das moléculas de gás, ao colidir com as paredes da célula, volta à superfície da fase condensada: quando embatem nessa superfície, podem condensar ou ser refletidas de novo e ter uma nova oportunidade de efundir. Vários autores [9] têm tentado calcular a percentagem de moléculas que condensam ao embater com a fase condensada, ou seja, o coeficiente de condensação. Alguns têm encontrado valores muito próximos da unidade, outros valores mais baixos. Neste trabalho, admite-se o coeficiente de condensação unitário.

- g) *Inexistência de reação química entre a amostra e o material da célula.*

- h) *Ausência de associação ou dissociação das moléculas, no estado gasoso.*

O cálculo da pressão de vapor pela técnica de efusão de Knudsen depende da massa molar do vapor da amostra. No caso das moléculas se associarem no estado gasoso as pressões de vapor reais serão menores do que as calculadas pela equação de Knudsen [10].

4.1.3. Equação de Clausius-Clapeyron

A equação de Clausius-Clapeyron permite obter a entalpia de sublimação ou vaporização de um composto, $\Delta_{cr,l}^g H_m$, a partir das suas pressões de vapor, p , determinadas experimentalmente a várias temperaturas, T . Esta equação pode ser deduzida admitindo o equilíbrio entre a fase condensada (α) e a fase gasosa (β), ou seja, $G_m^\alpha = G_m^\beta$. Considerando

uma variação infinitesimal da pressão, dp , e da temperatura, dT , irá resultar um novo equilíbrio, em que $dG_m^\alpha = dG_m^\beta$. Sabendo que para cada uma das fases α e β , $dG_m = -S_m dT + V_m dp$ [11], é possível obter a equação de Clapeyron (4.12).

$$\frac{dp}{dT} = \frac{\Delta_{cr,l}^g S_m}{\Delta_{cr,l}^g V_m} \quad (4.12)$$

Considerando que no equilíbrio, $\Delta_{cr,l}^g S_m = \Delta_{cr,l}^g H_m / T$, admitindo um gás ideal para pressões menores do que 0.1 MPa, e desprezando o volume molar (V_m) da fase condensada (4.13), é possível obter a equação de Clausius-Clapeyron (4.14).

$$\Delta_{cr,l}^g V_m \approx V_m(g) \approx \frac{RT}{p} \quad (4.13)$$

$$\frac{dp}{dT} = \frac{\Delta_{cr,l}^g H_m}{RT^2} \cdot p \quad (4.14)$$

A partir das pressões de vapor de um composto, p , determinadas experimentalmente para várias temperaturas, T , é possível calcular a correspondente entalpia de sublimação ou vaporização, $\Delta_{cr,l}^g H_m$, recorrendo à equação de Clausius-Clapeyron (4.14) na sua forma integrada (4.15), admitindo que para intervalos pequenos de medição de pressões e de temperaturas (0.1 a 1.0 Pa e cerca de 20 K), a entalpia de transição de fase pode ser considerada constante, onde $p^* = 1$ Pa.

$$\ln \frac{p}{p^*} = -\frac{\Delta_{cr,l}^g H_m}{RT} + c \quad (4.15)$$

4.1.4. Cálculo da entalpia molar de sublimação padrão

A entalpia molar de sublimação padrão refere-se ao processo isotérmico da passagem de uma mole de composto na sua forma cristalina mais estável ao estado de gás ideal, em condições padrão ($p^\circ = 0.1$ MPa). Considera-se que, a uma mesma temperatura, um gás real, à pressão de 0 Pa, se comporta como um gás ideal, à pressão de 0.1 MPa. Considerando o diagrama da figura 4.1, é possível calcular a entalpia molar de sublimação padrão, $\Delta_{cr}^g H_m^\circ$, a partir da entalpia molar de sublimação nas condições experimentais,

$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}^{\circ}$, à mesma temperatura, recorrendo à expressão (4.14). Os termos ΔH_1 e ΔH_2 , desta expressão, podem ser calculados, respetivamente, pelas expressões (4.15) e (4.16). Nas expressões (4.15) e (4.16), $T = T_1$ (a temperatura média do intervalo de temperaturas em estudo) e V representa, respetivamente, o volume da fase cristalina e da fase gasosa. Estas duas expressões podem ser obtidas substituindo na equação diferencial que define a entalpia, $dH = TdS + Vdp$ [11], a seguinte relação de Maxwell: $\left(\frac{\partial S}{\partial p}\right)_T = -\left(\frac{\partial V}{\partial T}\right)_p$ [11].

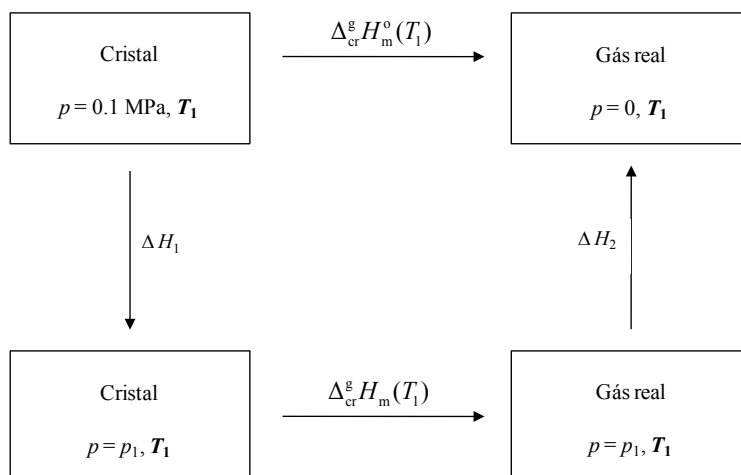


Figura 4.1. Cálculo da entalpia de sublimação padrão, a partir da entalpia de sublimação nas condições experimentais, à mesma temperatura.

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}^{\circ}(T_1) = \Delta H_1 + \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}(T_1) + \Delta H_2 \quad (4.14)$$

$$\Delta H_1 = \int_{0.1\text{MPa}}^{p_1} \left[-T \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_p + V \right] dp \quad (4.15)$$

$$\Delta H_2 = \int_{p_1}^0 \left[-T \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_p + V \right] dp \quad (4.16)$$

Considerando uma mole de um composto orgânico cristalino, a uma temperatura de 298.15 K, o valor do integrando da equação (4.15) deverá ser menor que $0.1 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, podendo considerar-se independente da pressão [12]. Integrando a equação (4.15), considerando o valor do integrando mencionado, ΔH_1 terá para $p_1 = 0 \text{ Pa}$ um valor máximo de $10 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ [$0.1 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \times (10^5 - 0) \text{ Pa}$], que, quando comparado com a ordem de grandeza ($10^5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$) e a incerteza ($\pm 10^3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$) dos valores de $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}(T_1)$, pode ser desprezado para o cálculo da entalpia molar de sublimação padrão, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}^{\circ}(T_1)$.

Analogamente, no caso da equação (4.16), o valor do integrando encontra-se normalmente entre 1 e 10 dm³·mol⁻¹ [12], sendo aproximadamente independente da pressão. Para compostos orgânicos pouco voláteis, p_1 (a pressão de vapor correspondente à temperatura média do intervalo de temperaturas experimental) é menor do que 1 Pa e o valor de ΔH_2 será desprezável quando comparado com os valores e incertezas experimentais de $\Delta_{\text{cr}}^g H_m(T_1)$. Assim, considera-se entalpia molar de sublimação nas condições experimentais igual à entalpia molar de sublimação padrão.

4.1.5. Cálculo da entalpia molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K

A entalpia molar de sublimação padrão, à temperatura média de todas as medições, T_1 , pode ser convertida na entalpia molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K, através da expressão (4.17), onde $\Delta_{\text{cr}}^g C_{p,m}^o$ representa a diferença entre as capacidades caloríficas molares, a pressão constante, na fase gasosa e na fase cristalina. Dado que a dependência de $\Delta_{\text{cr}}^g C_{p,m}^o$ com a temperatura não é conhecida, admite-se $\Delta_{\text{cr}}^g C_{p,m}^o$ constante, no intervalo definido pela temperatura da experiência e a temperatura de referência de 298.15 K, e utiliza-se a expressão (4.18).

$$\Delta_{\text{cr}}^g H_m^o(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}}^g H_m^o(T_1) + \int_{T_1}^{298.15 \text{ K}} \Delta_{\text{cr}}^g C_{p,m}^o dT \quad (4.17)$$

$$\Delta_{\text{cr}}^g H_m^o(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}}^g H_m^o(T_1) + (298.15 - T_1) \cdot \Delta_{\text{cr}}^g C_{p,m}^o \quad (4.18)$$

4.1.6. Estimativa da capacidade calorífica, a pressão constante, à temperatura de 298.15 K, dos compostos estudados

Na tabela 4.1, é apresentado, para cada composto, o valor de $\Delta_{\text{cr}}^g C_{p,m}^o$, a $T = 298.15 \text{ K}$. Este parâmetro foi calculado a partir de $C_{p,m}^o(\text{g})$, obtido computacionalmente (capítulo 7) com o nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p), ao qual foi atribuído uma incerteza de 4.0 J·K⁻¹·mol⁻¹, e $C_{p,m}^o(\text{cr})$, estimado recorrendo ao método de grupos de Domalski e Hearing [13]. No cálculo de $C_{p,m}^o(\text{cr})$ foram usadas as fórmulas (4.19) a (4.28), em que cada termo tem o valor apresentado na tabela 4.2.

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, 2,4-diaminopirimidina}) = 2 \times \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{C_B-(N)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} \quad (4.19)$$

$$+ 2 \times \mathbf{N-(H)_2(C_B)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, 2,4,6-triaminopirimidina}) = \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + 3 \times \mathbf{C_B-(N)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} \quad (4.20)$$

$$+ 3 \times \mathbf{N-(H)_2(C_B)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, 2-amino-4-metilpirimidina}) = 2 \times \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + \mathbf{N_t-(C_B)_2} + (\mathbf{C_B-(N)(C_B)_2}) \quad (4.21)$$

$$+ \mathbf{C_B-(C)(C_B)_2} + \mathbf{C_B-(H)_3(C)} + \mathbf{N-(H)_2(C_B)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, isómeros da aminodimetilpirimidina}) = \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} \quad (4.22)$$

$$+ \mathbf{C_B-(N)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{C_B-(C)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{C_B-(H)_3(C)} + \mathbf{N-(H)_2(C_B)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina}) = 2 \times \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + \mathbf{C_B-(N)(C_B)_2} \quad (4.23)$$

$$+ 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} + \mathbf{N-(H)_2(C_B)} + \mathbf{C_B-(O)(C_B)_2} + \mathbf{O-(C_B)(C)} + \mathbf{C-(H)_3(O)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, isómeros da aminodimetoxipirimidina}) = \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + \mathbf{C_B-(N)(C_B)_2} \quad (4.24)$$

$$+ 2 \times (\mathbf{N_t-(C_B)_2} + \mathbf{N-(H)_2(C_B)} + 2 \times \mathbf{C_B-(O)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{O-(C_B)(C)} + 2 \times \mathbf{C-(H)_3(O)})$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, 4(3H)-pirimidinona}) = \mathbf{CONH-(C_B)_2} + 3 \times \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + \mathbf{N_t-(C_B)_2} \quad (4.25)$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, 2-cloro-4-dimetoxipirimidina}) = 2 \times \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + \mathbf{C_B-(Cl)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} \quad (4.26)$$

$$+ \mathbf{C_B-(O)(C_B)_2} + \mathbf{O-(C_B)(C)} + \mathbf{C-(H)_3(O)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, isómeros da clorodimetoxipirimidina}) = \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + \mathbf{C_B-(Cl)(C_B)_2} \quad (4.27)$$

$$+ 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{C_B-(O)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{O-(C_B)(C)} + 2 \times \mathbf{C-(H)_3(O)}$$

$$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr, isómeros da aminodicloropirimidina}) = \mathbf{C_B-(H)(C_B)_2} + 2 \times \mathbf{C_B-(Cl)(C_B)_2} \quad (4.28)$$

$$+ 2 \times \mathbf{N_t-(C_B)_2} + \mathbf{C_B-(N)(C_B)_2} + \mathbf{N-(H)_2(C_B)}$$

Tabela 4.1. Capacidade calorífica molar padrão, a pressão constante, para cada composto, $T = 298.15 \text{ K}$, no estado cristalino e gasoso; e diferença entre a capacidade calorífica no estado gasoso e no estado cristalino.

Composto	$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$	$C_{p,m}^{\circ}(\text{g})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} C_{p,m}^{\circ}$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$
2,4-Diaminopirimidina	144.5 ± 8.0	125.8 ± 4.0	-18.7 ± 8.9
2,4,6-Triaminopirimidina	163.4 ± 8.0	150.9 ± 4.0	-12.5 ± 8.9
2-Amino-4-metilpirimidina	149.7 ± 8.0	126.3 ± 4.0	-23.4 ± 8.9
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	173.8 ± 8.0	152.2 ± 4.0	-21.6 ± 8.9
4-amino-2,6-dimetilpirimidina	173.8 ± 8.0	152.5 ± 4.0	-21.3 ± 8.9
4(3H)-pirimidinona	119.8 ± 8.0	90.8 ± 4.0	-29.0 ± 8.9
4-Amino-6-metoxipirimidina	172.6 ± 8.0	139.1 ± 4.0	-33.5 ± 8.9
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	219.6 ± 8.0	178.1 ± 4.0	-41.5 ± 8.9
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	219.6 ± 8.0	178.0 ± 4.0	-41.6 ± 8.9
2-Cloro-4-metoxipirimidina	167.2 ± 8.0	129.1 ± 4.0	-38.1 ± 8.9
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	214.2 ± 8.0	168.4 ± 4.0	-45.8 ± 8.9
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	214.2 ± 8.0	168.0 ± 4.0	-46.2 ± 8.9
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	152.5 ± 8.0	132.9 ± 4.0	-19.6 ± 8.9
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	152.5 ± 8.0	133.3 ± 4.0	-19.2 ± 8.9
5-Amino-4,6-dicloro-pirimidina	152.5 ± 8.0	131.9 ± 4.0	-20.6 ± 8.9
5,6-Dihidrouracilo	136.4 ± 8.0	116.9 ± 4.0	-19.5 ± 8.9

Tabela 4.2. Contribuição de cada grupo do método de Domalski e Hearing para a capacidade calorífica molar padrão, a pressão constante, no estado cristalino.

Grupo	$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$	Grupo	$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$
$\text{C}_B\text{-(H)}(\text{C}_B)_2$	20.13	$\text{O-(H)}(\text{C}_B)$	29.25
$\text{C}_B\text{-(N)}(\text{C}_B)_2$	13.00	$\text{O-(H)}(\text{CO})$	44.60
$\text{N-(H)}_2(\text{C}_B)$	26.00	$\text{C}_B\text{-(O)}(\text{C}_B)_2$	-0.29
$\text{C}_{\text{BF}}\text{-(C}_{\text{BF}})(\text{C}_B)_2$	2.30	$\text{CO-(O)}(\text{C}_B)$	43.75
$\text{C}_{\text{BF}}\text{-(C}_B)(\text{C}_{\text{BF}})_2$	5.77	$\text{C}_B\text{-(CO)}(\text{C}_B)_2$	-42.89
$\text{C-(H)}_3(\text{C})$	67.45	$\text{C}_B\text{-(Cl)}(\text{C}_B)_2$	33.55
$\text{C}_B\text{-(C)}(\text{C}_B)_2$	-23.26	$\text{C}_B\text{-(NO}_2)(\text{C}_B)_2$	50.96

Devido à ausência dos parâmetros $C_{p,m}^{\circ}[\text{N}_t\text{-(C}_B)_2, \text{cr}]$, $C_{p,m}^{\circ}[\text{CONH-(C}_B)_2, \text{cr}]$ e $C_{p,m}^{\circ}[\text{O-(C}_B)(\text{C}), \text{cr}]$ no método de grupos de Domalski e Hearing, foram usados os valores de $13.12 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$, $46.30 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ e $-0.03 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$, respetivamente. Estes valores foram

obtidos recorrendo ao mesmo método de grupos e considerando os valores experimentais apresentados na tabela 4.3 para obter $C_{p,m}^{\circ}[\mathbf{N}_t-(\text{C}_B)_2, \text{cr}]$, os valores da tabela 4.4 para obter $C_{p,m}^{\circ}[\mathbf{CONH}-(\text{C}_B)_2, \text{cr}]$ e $C_{p,m}^{\circ}(\text{ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico, cr}) = 219.95 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ [14] para obter $C_{p,m}^{\circ}[\mathbf{O}-(\text{C}_B)(\text{C}), \text{cr}]$, usando o software Solver incluído no Microsoft Excel.

As tabelas 4.3 e 4.4, para além de apresentarem os valores das capacidades caloríficas molares padrão, no estado cristalino, experimentais e calculadas pelo método de Domalski e Hearing neste trabalho, também apresentam as diferenças entre estes dois valores. Exceto no caso da 2,6-dimetilquinolina e do 5,6-dimetiluracilo, estas diferenças não são superiores à incerteza sugerida por Domalski e Hearing de $8.0 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$, para o seu método de grupos. No caso dos dois isómeros da hidroxitrifluorometilpirimidina, 2-mercaptopiridina, 2-mercaptopirimidina e 2,4-ditiouracilo, também estudados neste trabalho, devido à ausência de parâmetros suficientes no método de Domalski e Hearing e de valores experimentais para deduzir os parâmetros necessários, usou-se $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}C_{p,m}^{\circ} = -(30 \pm 15) \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$, que é o valor médio dos valores obtidos para os outros derivados da pirimidina.

Tabela 4.3. Capacidades caloríficas molares padrão, no estado cristalino, a $T = 298.15 \text{ K}$, experimentais e calculadas, e diferença entre os valores experimentais e calculados.

Composto	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(\text{cr,exp.})}{\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(\text{cr,calc.})}{\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta C_{p,m}^{\circ}(\text{cr,exp.} - \text{calc.})}{\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}}$
Ácido 5-hidroxipiridina-3-carboxílico	152.9 [15]	147.9	5.0
Fenazina	201.6 [16]	196.5	5.1
1,10-Fenantrolina	198.7 [17]	196.5	2.2
Acridina	205.1 [18]	203.5	1.6
Fenantridina	201.9 [18]	203.5	-1.6
7,8-Benzoquinolina	206.4 [18]	203.5	2.9
1,3,5-Triazina	95.6 [19]	99.8	-4.2
2,6-Dimetilquinolina	197.9 [20]	206.8	-8.9
Ácido piridina-2,6-dicarboxílico	165.8 [21]	164.4	1.4
2-Amino-5-nitropiridina	160.9 [22]	163.5	-2.6

Tabela 4.4. Capacidades caloríficas molares padrão, no estado cristalino, a $T = 298.15$ K, experimentais e calculadas, e diferença entre os valores experimentais e calculados.

Composto	$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr,exp.})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$	$C_{p,m}^{\circ}(\text{cr,calc.})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta C_{p,m}^{\circ}(\text{cr,exp.} - \text{calc.})$ $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$
Uracilo	131.8 [23]	132.9	-1.1
5-Aminouracilo	145.0 [24]	151.7	-6.7
6-Aminouracilo	147.0 [24]	151.7	-4.7
5-Metiluracilo	163.0 [23]	156.9	6.1
6-Metiluracilo	162.5 [23]	156.9	5.6
5,6-Dimetiluracilo	191.1 [23]	181.0	10.1
Ácido 2-oxopiridina-3-carboxílico	149.6 [25]	152.2	-2.6
Ácido 4-oxopiridina-3-carboxílico	152.0 [25]	152.2	-0.2
Ácido 6-oxopiridina-3-carboxílico	150.5 [25]	152.2	-1.7
5-Cloro-6-oxopiridina-3-carboxílico	167.6 [25]	165.6	2.0
1,3,5-Triazinatriona	133.5 [26]	138.9	-5.4

4.1.7. Cálculo da entropia molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K

A entropia molar de sublimação padrão, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}^{\circ}(T_1)$, a $p^{\circ} = 0.1$ MPa, pode ser calculada a partir do mesmo parâmetro nas condições experimentais, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}(T_1, p_1)$, através da expressão (4.24). Esta expressão pode ser deduzida considerando o ciclo termodinâmico da figura 4.2, rearranjando a equação diferencial que define a entalpia, $dH = TdS + Vdp$ [11], e sabendo que $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}(T_1, p_1) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}(T_1, p_1)/T_1$. Considera-se ainda um gás com comportamento ideal, $V = nRT/p$, e que o volume molar do composto, no estado cristalino, é desprezável em relação ao volume molar da fase gasosa (ΔS_1 desprezável).

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}^{\circ}(T_1) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}(T_1, p_1) - R \cdot \ln\left(\frac{p^{\circ}}{p_1}\right) \quad (4.24)$$

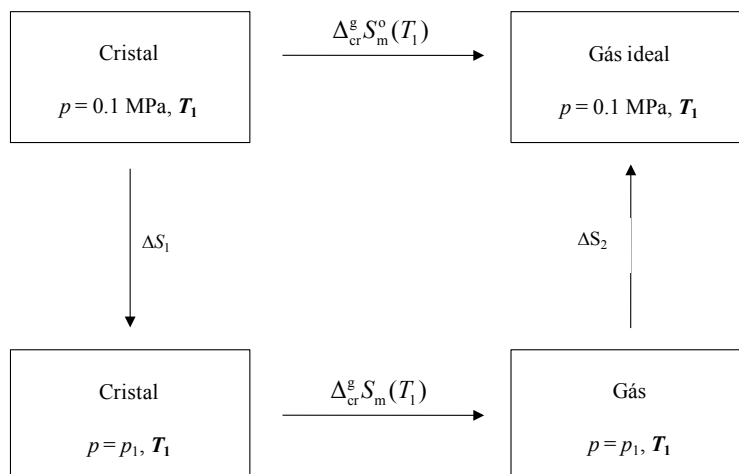


Figura 4.2. Cálculo da entropia de sublimação padrão, a partir da entropia de sublimação nas condições experimentais, à mesma temperatura.

A partir da entropia molar de sublimação padrão, à temperatura média do intervalo de temperaturas em estudo, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}^{\circ}(T_1)$, é possível calcular a entropia molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K, usando a expressão (4.25), em que o segundo termo foi deduzido sabendo que $(\partial S / \partial T)_p = C_p / T$ e considerando $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} C_{p,\text{m}}^{\circ}$ constante no intervalo de temperaturas definido pela temperatura média de todas as experiências e a temperatura de referência de 298.15 K.

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}^{\circ}(T_1) + \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} C_{p,\text{m}}^{\circ} \cdot \ln\left(\frac{298.15}{T_1}\right) \quad (4.25)$$

4.1.8. Cálculo da energia de Gibbs molar de sublimação padrão, à temperatura de 298.15 K

A energia de Gibbs molar de sublimação padrão de um composto, à temperatura de 298.15 K, pode ser calculada a partir das correspondentes entalpia e entropia molares de sublimação padrão, à mesma temperatura, através da expressão (4.26).

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} G_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) - 298.15 \cdot \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) \quad (4.26)$$

4.1.9. Cálculo da pressão de vapor, à temperatura de 298.15 K

A pressão de vapor, à temperatura de 298.15 K, $p_{298.15\text{ K}}$, pode ser calculada a partir da energia de Gibbs molar de sublimação padrão, através da expressão (4.27) e considerando $p^\circ = 0.1\text{ MPa}$.

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} G_{\text{m}}^\circ(298.15\text{ K}) = - R \cdot 298.15 \cdot \ln\left(\frac{p_{298.15\text{ K}}}{p^\circ}\right) \quad (4.27)$$

4.2. Aparelhos de efusão de Knudsen

Neste trabalho foram utilizados dois aparelhos de efusão de Knudsen, um que permite a utilização simultânea, em cada experiência, de três células de Knudsen com orifícios de diâmetros diferentes, à mesma temperatura, e outro que permite a utilização simultânea, em cada experiência, de nove células de Knudsen, a três temperaturas diferentes, sendo que a cada temperatura se utilizam três células com orifícios diferentes.

O aparelho de efusão Knudsen de três células permite medir pressões de vapor abaixo da temperatura ambiente (até 255 K), tendo sido por isso usado no estudo de compostos mais voláteis como a 2-amino-4-metilpirimidina, da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, 2-cloro-4-metoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina.

O segundo aparelho permite a obtenção, numa única experiência, de três valores de pressão de vapor para cada uma das três temperaturas e foi utilizado no estudo da 2,4-diaminopirimidina, 2,4,6-triaminopirimidina, 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, 4(3*H*)-pirimidinona, 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, 2-amino-4,6-dicloropirimidina, 4-amino-2,6-dicloropirimidina, 5-amino-4,6-dicloro-pirimidina, 5,6-dihidouracilo, 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina, 4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina, 2-mercaptopiridina, 2-mercaptopirimidina e 2,4-ditiouracilo.

Ambos os aparelhos, assim como o procedimento experimental para cada um deles, encontram-se descritos na literatura [27,28]. O aparelho de efusão de Knudsen de três células foi testado medindo as pressões de vapor e comparando-as com as existentes na literatura para o ácido benzóico e o ferroceno [27], e o aparelho de efusão de Knudsen de nove células foi testado com ácido benzóico, fenantreno, antraceno, benzantrona e 1,3,5-trifenilbenzeno [28].

4.2.1. Descrição do aparelho de efusão de Knudsen de três células

O sistema de efusão de Knudsen de três células encontra-se representado no esquema da figura 4.3, sendo constituído pelo sistema de vácuo (4.2.1.1), linha de vidro (4.2.1.2), banho termoestático e medição e controle da temperatura (4.2.1.3) e células de efusão (4.2.1.4).

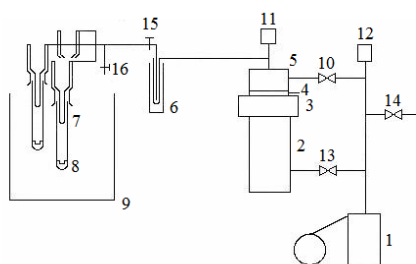


Figura 4.3. Esquema geral do aparelho de efusão de Knudsen de três células [27]: 1- Bomba de vácuo rotativa, 2- Bomba de vácuo difusora, 3- 'Trap' de azoto líquido, 4- Válvula de borboleta, 5- Espaçador, 6- 'Trap' de vidro para azoto líquido, 7- 'Coldfingers', 8- Tubo de vidro pyrex, com recetor para células de efusão, 9- Banho termoestático, 10- Válvula, 11- Manómetro Edwards AIM-S-NW25, 12- Manómetro Edwards Pirani APG-M-NW16, 13- Válvula, 14- Válvula de agulha, 15 e 16- Válvulas de teflon.

4.2.1.1. Sistema de vácuo

O sistema de vácuo encontra-se representado no esquema da figura 4.4 e é constituído por uma bomba de vácuo rotativa Edwards ED 200A (1), que efectua um vácuo primário, e por uma bomba de vácuo difusora de óleo Edwards E04 (2), que assegura o alto vácuo, ligada a uma 'trap' Edwards Ct 100, para azoto líquido (3). O vácuo primário, efetuado durante uma evacuação inicial do sistema, é medido através de um manómetro Edwards Active Pirani APG-M-NW16 (8), ligado a um indicador de pressão Edwards Active AGD. O alto vácuo, que é mantido durante todo o processo de efusão, é medido através de um manómetro Edwards Active AIM-S-NW25 (7), ligado a um indicador de pressão Edwards AGD. Todas as junções metal-metal do sistema de vácuo são asseguradas por anéis de neopreno, lubrificados com Apiezon L.

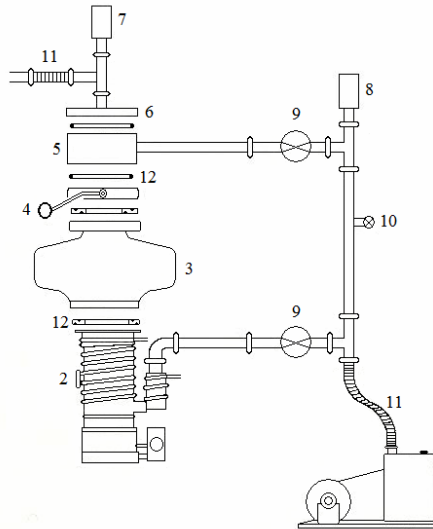


Figura 4.4. Esquema do sistema de vácuo do aparelho de efusão de Knudsen de três células [27]: 1- Bomba de vácuo rotativa, 2- Bomba de vácuo difusora, 3- 'Trap' de azoto líquido, 4- Válvula de borboleta, 5- Espaçador, 6- Adaptador, 7- Manómetro Edwards AIM-S-NW25, 8- Manómetro Edwards Pirani APG-M-NW16, 9- Válvulas, 10- Válvula de agulha, 11- Tubos metálicos flexíveis e 12- Falanges com anéis de neopreno.

4.2.1.2. Linha de vidro

A linha de vidro, representada no esquema da figura 4.5, possui três 'coldfingers' que contêm azoto líquido (3) desde o início até ao final da experiência. A cada 'coldfinger' (2) adapta-se, através de esmerilado, um tubo de vidro (1), contendo, no fundo, um bloco de alumínio (4), com uma cavidade cilíndrica onde se encaixa a célula de efusão. O contacto térmico entre cada tubo de vidro e o respetivo bloco de alumínio é assegurado através de uma fina camada de silicone Dow Corning – High Vacuum Grease. Todos os esmerilados são selados através do mesmo silicone.

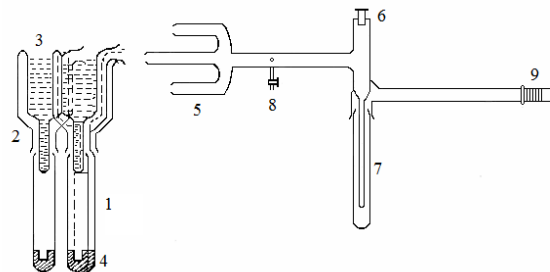


Figura 4.5. Esquema do sistema de vidro do aparelho de efusão de Knudsen de três células [27]: 1- Tubos 'pyrex', com receptores para as células de efusão, 2- 'Coldfingers', 3- Azoto líquido, 4- Blocos de alumínio, 5- Adaptador de vidro, 6- Válvula de teflon, 7- "Trap" de vidro para azoto líquido, 8- Válvula de teflon e 9- Tubo flexível para ligação ao sistema de vácuo.

4.2.1.3. Banho termoestático e manutenção e controle de temperatura

O banho termoestático, onde são introduzidos os tubos de vidro que contêm as células de efusão, consiste num recipiente de vidro, revestida exteriormente por placas de cortiça, que está inserida numa caixa de madeira. Este banho possui uma capacidade para cerca de 50 dm³ de líquido termoestático, que, para a gama de temperaturas experimental, foi água com etilenoglicol que funcionou como anticongelante às temperaturas da experiência. A agitação do líquido termoestático é assegurada por um agitador metálico com quatro hélices, ligado a um motor Heidolph RZR 2041. O banho termoestático está assente numa estrutura metálica, com um sistema de elevação mecânico, que facilita a imersão e emersão, no início e no final de cada experiência, dos tubos de vidro que contêm as células.

O controlo da temperatura do banho é assegurado por um autorregulador de temperatura Huber minichiler, que pode atuar como fonte fria ou fonte quente, e por um controlador Tronac PTC-41, com uma precisão de ± 0.01 K. Ligada ao Tronac e imersa no banho, está uma resistência de aquecimento.

A temperatura do banho foi medida por meio de termómetros de mercúrio Amarell, calibrados e graduados em 0.01 K. Os certificados de calibração foram emitidos pela entidade governamental Alemã “Eichamt-Wertheim”.

4.2.1.4. Células de efusão

As células de efusão, representadas no esquema da figura 4.6, são feitas de alumínio e possuem uma forma cilíndrica, com um diâmetro interno de 20 mm e uma profundidade de 23 mm. As dimensões externas são semelhantes às das cavidades existentes nos blocos de alumínio (4.2.1.2). Cada célula possui uma tampa (5), feita também de alumínio, que enrosca no topo. Na tampa (5) existe um orifício com 10 mm de diâmetro. Neste orifício e apoiado na face inferior da tampa, existe uma folha de platina (4), com 0.0125 mm de espessura e 21 mm de diâmetro que possui um orifício de efusão. As folhas de platina foram adquiridas comercialmente à Metal Goodfellow e os orifícios foram feitos a laser. Por cima da folha é colocado um disco de teflon (3) e outro de latão (2). Na parte superior da tampa, pressionando a folha de platina e os discos contra a tampa, está um anel de latão.

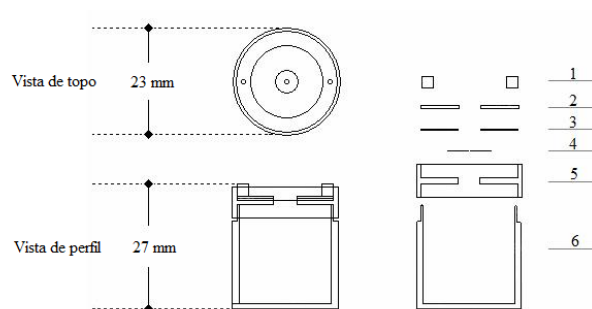


Figura 4.6. Esquema de uma célula de efusão [27]: 1- Anel de latão, 2- Disco de latão, 3- Disco de teflon, 4- Folha de platina, 5- Tampa da célula, em alumínio, 6- Célula de alumínio.

Na tabela 4.5, são apresentadas para as células do aparelho de efusão de Knudsen de 3 células, as áreas dos orifícios, feitos em folhas de platina de 0.0125 mm de espessura, e os respectivos fatores de Clausing, calculados através da expressão de Dushman (4.9).

Tabela 4.5. Áreas (A_o) e fatores de Clausing (w_o) dos orifícios das células do aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.

Orifício	A_o / mm^2	w_o
Pequeno	0.5053	0.989
Médio	0.7765	0.991
Grande	1.1370	0.992

4.2.2. Descrição do aparelho de efusão de Knudsen de nove células

O sistema de efusão de Knudsen de nove células encontra-se representado no esquema da figura 4.7, sendo constituído pelo sistema de vácuo (4.2.2.1), câmara de vácuo (4.2.2.2), sistema de medição e controle da temperatura (4.2.2.3) e células de efusão (4.2.2.4).

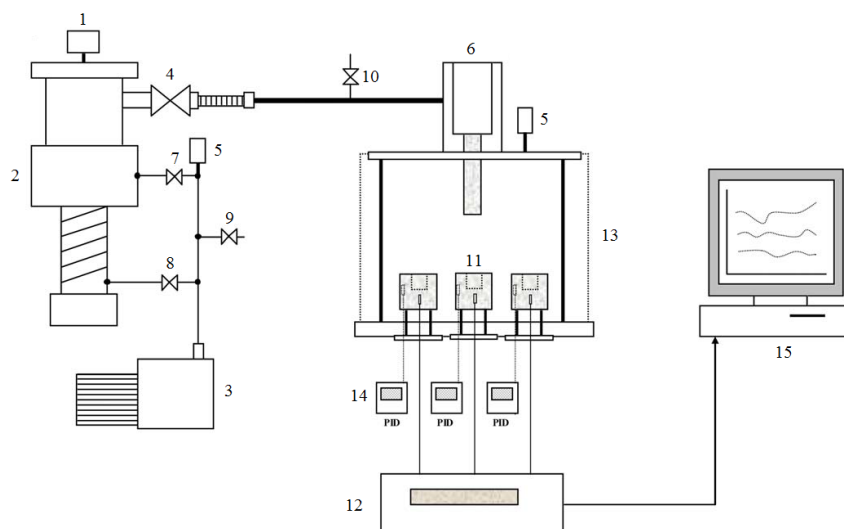


Figura 4.7. Esquema geral do aparelho de efusão de Knudsen de nove células [28]: 1- Manómetro Edwards Inverted Magnetron AIM-S, 2- Bomba difusora de óleo Edwards Cryocooled Diffstak CR160, que possui uma válvula borboleta que liga a difusora diretamente à linha de vidro, 3- Bomba Rotativa Edwards RV12, 4- Válvula de diafragma IPV40 MKS, 5- Manómetros Edwards Pirani APG-M, 6- 'Coldfinger' para azoto líquido, 7,8- Válvulas Edwards SP25K, 9- Válvula de admissão de ar Edwards AV10K, 10- Válvula de admissão de ar J. Young ALS1, 11- Fornos Young ALS1, 12- Sistema de aquisição de dados Agilent 34970A, 13- Câmara de vácuo, 14- Controladores de temperatura PID Omron E5CN e 15- Computador com programa para aquisição de dados Agilent BenchLink Data Logger.

4.2.2.1. Sistema de vácuo

O vácuo primário é assegurado por uma bomba rotativa Edwards RV12, e a sua medição é efetuada através de um manómetro Edwards Active Pirani APG-M-NW16, ligado a um indicador de pressão Edwards AGD. O alto vácuo é assegurado por uma bomba difusora de óleo Edwards Cryocooled Diffstak CR 160, à qual se encontra ligada uma 'trap' para azoto líquido, sendo este vácuo medido através de um manómetro Edwards Active AIM-S-NW25, ligado a um indicador de pressão Edwards AGD. As junções metal-metal neste sistema são do tipo ISO KF.

4.2.2.2. Câmara de vácuo

A câmara de vácuo, representada no esquema da figura 4.8, é feita de vidro e está assente numa base de alumínio (2) deslizante para facilitar a montagem da linha de vidro que liga a câmara ao sistema de vácuo. No interior da câmara de vácuo encontram-se três blocos de alumínio (7), que funcionam como fornos, cada um com três cavidades cilíndricas (1), onde são inseridas as células de efusão. Na parte superior da câmara de vácuo adapta-se um único 'coldfinger' (3) que é preso por um adaptador metálico (4). A junção metal-vidro

é assegurada por um anel de neopreno, lubrificado com Apiezon L. A ligação do 'coldfinger' à linha de vidro é feita através de um esmerilado, lubrificado com silicone Dow Corning - High Vacuum Grease.

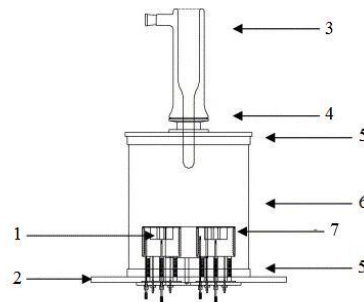


Figura 4.8. Esquema da câmara de vácuo do aparelho de efusão de Knudsen de nove células [28]: 1- Cavidades para as células de efusão, 2- Plataforma de alumínio deslizante, 3- 'Coldfinger', 4- Ligação vidro-metal, 5- Tampa da câmara de vácuo e anel de neopreno, 6- Tubo cilíndrico de vidro e 7- Blocos de alumínio (fornos).

4.2.2.3. Sistema de medição e controlo da temperatura

O sistema de medição e controlo da temperatura, representado no esquema da figura 4.9, possui três blocos de alumínio, cada um com três cavidades (4), onde são colocadas as células de efusão (10). Cada forno está apoiado num pilar de cerâmica (7), que diminui a perda de calor para a base da câmara de vácuo, e possui duas resistências elétricas Ari Aerorod BXX de 115Ω (8), ligadas em paralelo a um gerador com uma potência de 40 ou 60 V, conforme a temperatura da experiência.

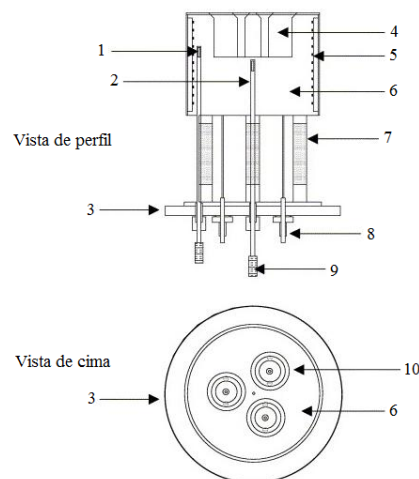


Figura 4.9. Esquema dos fornos do aparelho de efusão de Knudsen de nove células [28]: 1- Termómetro de resistência de platina, Pt-100, ligado ao controlador PID. 2- Termómetro de resistência de platina, Pt-100, para medição da temperatura das células, 3- Base de alumínio, 4- Cavidades para as células de efusão, 5- Resistências elétricas de aquecimento, 6- Bloco de alumínio, 7- Pilares isoladores de cerâmica, 8- Ligações das resistências elétricas de aquecimento, 9- Ligações do termómetro e 10- Células de efusão.

A temperatura de cada forno é medida através de um sensor de resistência de platina (2), Pt-100, posicionado na parte central do forno e próximo das cavidades onde estão as células (assume-se que a temperatura de cada forno está em equilíbrio com a temperatura das respetivas células). O termómetro é monitorizado por um sistema de aquisição de dados Agilent 34970A, ligado a um computador. O registo das temperaturas, ao longo de toda a experiência, é efetuado com intervalos de 20 segundos. O controlo da temperatura é assegurado por um controlador de temperatura PID Omron E5CN. O controlador está ligado a um segundo sensor de resistência de platina Pt-100 (1), que fornece a informação ao controlador, e às resistências elétricas de aquecimento. Os sensores de resistência de platina Pt-100 foram calibrados por comparação com um sensor SPRT (25 Ω ; Tinsley, 5187A) usando-se uma ponte de resistências ASL F26, em conformidade com a ITS – 90.

4.2.2.4. Células de efusão

As células de efusão encontram-se representadas no esquema da figura 4.6 e a sua descrição corresponde à das células do aparelho de efusão de Knudsen de três células (secção 4.2.1.4).

Na tabela 4.6, são apresentadas para as células do aparelho de efusão de Knudsen de 3 células, as áreas dos orifícios, feitos em folhas de platina de 0.0125 mm de espessura, e os respetivos fatores de Clausing, calculados através da expressão de Dushman (4.9).

Tabela 4.6. Áreas (A_o) e fatores de Clausing (w_o) dos orifícios das células do aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Orifício	Forno	Tipo	A_o /mm ²	w_o
I	F ₁	Pequeno	0.5024	0.9846
II	F ₂		0.5090	0.9847
III	F ₃		0.4970	0.9845
IV	F ₁	Médio	0.7735	0.9876
V	F ₂		0.7832	0.9876
VI	F ₃		0.7917	0.9877
VII	F ₁	Grande	1.099	0.9895
VIII	F ₂		1.125	0.9897
IX	F ₃		1.131	0.9897

Referências

- [1] P. Atkins, J. de Paula, *Physical Chemistry*, 7ª edição, Oxford University Press, 2002 (Capítulo 24).
- [2] I.N. Levine, *Physical Chemistry*, 6ª edição, McGraw-Hill International Edition, NY, USA, 2009 (Capítulo 14).
- [3] M.J.S. Monte, *Dissertação de Doutoramento*, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, 1990.
- [4] P. Clausing, *Ann. Physik.* 12 (1932) 961, citado nas referências 2 e 3.
- [5] S. Dushman, *Scientific Foundations of Vacuum Technique*, Wiley, New York, 1962.
- [6] I. Langmuir, *Phys. Rev.* 8 (1916) 149-176.
- [7] I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* 38 (1916) 2250.
- [8] M. Volmer, I. Estermann, *Z. Physik.* 7 (1921) 13, citado na referência 2.
- [9] Para uma revisão da literatura, sobre cálculo de coeficientes de condensação, consultar a referência [3], pág. 52–58.
- [10] J.M.S. Fonseca, *Dissertação de Mestrado*, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, 2004.
- [11] I.N. Levine, *Physical Chemistry*, 6ª edição, McGraw-Hill International Edition, NY, USA, 2009 (Capítulo 4).
- [12] J.D. Cox, G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Academic Press, London, 1970 (Capítulo 4).
- [13] E.S. Domalski, E.D. Hearing, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 22 (1993) 805–1159.
- [14] Y.-Y. Di, Z.-N. Li, S.-H. Meng, Z.-C. Tan, S.-S. Qu, *Thermoch. Acta* 373 (2001) 31-36.
- [15] R.C. Santos, R.M.B.B.M. Figueira, M.F.M. Piedade, H.P. Diogo, M.E.M. da Piedade, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 14291–14309.
- [16] R.D. Chirico, A.F. Kazakov, W.V. Steele, *J. Chem. Thermodyn.* 42 (2010) 571–580.
- [17] R.D. Chirico, A.F. Kazakov, W.V. Steele, *J. Chem. Thermodyn.* 42 (2010) 581–590.
- [18] W.V. Steele, R.D. Chirico, I.A. Hossenlopp, A. Nguyen, N.K. Smith, B.E. Gammon, *J. Chem. Thermodyn.* 21 (1989) 81–107.
- [19] M.J. van Bommel, J.C. van Miltenburg, A. Schuijff, *J. Chem. Thermodyn.* 20 (1988) 397–403.
- [20] R.D. Chirico, R.D. Johnson, W.V. Steele, *J. Chem. Thermodyn.* 39 (2007) 698–711.
- [21] Q. Shi, Z.C. Tan, Y.Y. Di, X.C. Lv, B. Tong, Z.H. Zhang, L.X. Sun, T. Zhang, *J. Chem. Thermodyn.* 38 (2006) 1701–1705.
- [22] Q. Shi, Z.C. Tan, Y.Y. Di, B. Tong, S.X. Wang, Y.S. Li, *Thermochimica Acta* 463 (2007) 6–9.
- [23] W. Zielenkiewicz, M. Kozbial, R. Swierzewski, P. Szterner, *J. Chem. Eng. Data* 52 (2007) 93–97.
- [24] W. Zielenkiewicz, P. Szterner, *J. Chem. Eng. Data* 52 (2007) 624–626.
- [25] R.C. Santos, R.M.B.B.M. Figueira, M.F.M. Piedade, H.P. Diogo, M.E. Minas da Piedade, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 14291–14309.
- [26] H.G.M. De Wit, C.G. De Kruif, J.C. Van Miltenburg, *J. Chem. Thermodynam.* 15 (1983) 891–902.
- [27] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.J.S. Monte, *Thermochim. Acta* 171 (1990) 169–183.
- [28] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.J.S. Monte, L.M.N.B.F. Santos, *J. Chem. Thermodyn.* 38 (2006) 778–787.

5. MICROCALORIMETRIA CALVET

5. Microcalorimetria Calvet

A microcalorimetria Calvet de altas temperaturas foi usada para medir diretamente a entalpia de sublimação do 5,6-dihidrouracilo, da 2-bromopirimidina e da 5-bromopirimidina, e a entalpia de vaporização da 2,4-dimetoxipirimidina.

5.1. Fundamentos

5.1.1. O microcalorímetro Calvet

O microcalorímetro Calvet [1] é um calorímetro de fluxo de calor constituído por duas células calorimétricas idênticas (a célula de referência e a célula de experiência), dispostas simetricamente num bloco metálico de grande capacidade calorífica e a temperatura constante, que constitui a vizinhança. Conforme apresentado no esquema da figura 5.1, cada célula é rodeada por um grande número de termopares (3) associados em série de modo a formar uma termopilha, que possui uma grande condutividade térmica e assegura o contacto térmico entre a célula (2) e a vizinhança (4).

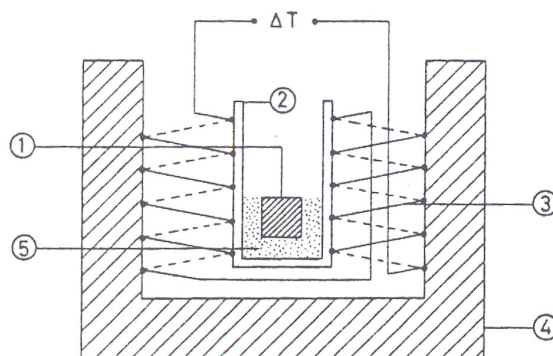


Figura 5.1. Esquema de uma célula calorimétrica de um calorímetro Calvet e seus componentes periféricos [2]: 1- Amostra, 2- Célula, 3- Termopares, 4- Vizinhança e 5- Zona de transferência de calor.

A termopilha que envolve a célula de referência permite quantificar a diferença de temperatura entre a célula e a vizinhança devido às flutuações térmicas desta última, enquanto a termopilha que envolve a célula de experiência permite quantificar a diferença de temperatura entre a célula e a vizinhança, não só devido às flutuações térmicas da vizinhança, mas também devido ao processo em estudo. Desta forma, subtraindo os efeitos térmicos obtidos pela termopilha da célula de referência aos efeitos térmicos da termopilha da célula de experiência, é possível obter apenas os efeitos térmicos devido ao processo em estudo.

Os termopares do interior da termopilha são constituídos por fios condutores de dois metais diferentes, nos quais é gerado um potencial elétrico, V , quando as suas extremidades são sujeitas a temperaturas diferentes como, por exemplo, a temperatura da célula e a temperatura da vizinhança. O potencial elétrico gerado na termopilha será proporcional a essa variação de temperatura [2-4]. Por sua vez, o fluxo de calor no calorímetro, dQ/dt , vai depender do potencial elétrico gerado, sendo a quantidade de calor, Q , absorvido ou libertado num determinado processo químico descrita pela equação (5.1), em que k é a constante de calibração (ver secção 5.2.2), que vai depender das características dos materiais das termopilhas e de outras transferências de calor entre as células calorimétricas e o resto do sistema.

$$Q = k \int V dt \quad (5.1)$$

A denominação de ‘microcalorimetria’ advém da sua elevada sensibilidade que possibilita o uso de quantidades de amostra muito pequenas (cerca de 2-10 mg).

5.1.2. Medição de entalpias de sublimação ou vaporização

Numa experiência de microcalorimetria Calvet para medir entalpias de sublimação [5] ou vaporização [6], é introduzido um capilar de vidro com uma determinada massa de composto, na célula calorimétrica de experiência, e, em simultâneo, um capilar de vidro vazio, na célula calorimétrica de referência, sendo que ambas as células se encontram a uma mesma temperatura, T . Seguidamente, o sistema é evacuado, resultando na sublimação ou vaporização da amostra, conforme o seu estado físico. No final de cada experiência, obtém-se um termograma semelhante ao representado na figura 5.2. Conhecendo-se a constante de calibração do calorímetro (ver secção 5.2.2) e integrando a área do termograma definido pelos dois picos, é possível obter, através da expressão (5.2), o seguinte parâmetro entálpico, dado que se trata de um processo a pressão constante: $\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T} H_m^o$. A área que define o primeiro pico corresponde ao aquecimento da amostra (e eventual fusão) e depende da capacidade calorífica da mesma, enquanto a área que define o segundo pico está diretamente relacionada com a entalpia de vaporização ou sublimação do composto, a uma determinada temperatura T , $\Delta_{cr,l}^g H_m^o(T)$.

$$\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T} H_m^o = \frac{M \cdot k \cdot Q}{m} \quad (5.2)$$

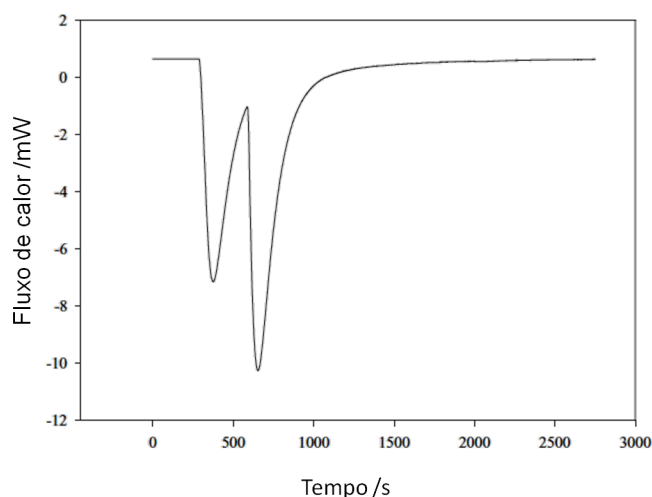


Figura 5.2. Termograma típico de uma experiência de microcalorimetria Calvet de vaporização ou sublimação de compostos.

A partir do ciclo termoquímico representado na figura 5.3, é possível calcular a entalpia molar de vaporização ou sublimação padrão, a $T = 298.15 \text{ K}$, $\Delta_{\text{cr,l}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K})$, através da expressão (5.3), sendo que o valor de $\Delta_{298.15 \text{ K}}^T H_{\text{m}}^{\circ}(\text{g})$ foi obtido recorrendo à química computacional com o nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p) (ver capítulo 7).

Considerou-se ainda que $\Delta_{\text{cr,l}}^{\text{g}} H_{\text{m}}(T) = \Delta_{\text{cr,l}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(T)$, devido às razões apresentadas no capítulo anterior (5.1.4), ou seja, o efeito da pressão no valor de entalpia medido é menor do que a incerteza experimental dos valores obtidos.

$$\Delta_{\text{cr,l}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr,l},298.15 \text{ K}}^{\text{g},T} H_{\text{m}}^{\circ} - \Delta_{298.15 \text{ K}}^T H_{\text{m}}^{\circ}(\text{g}) \quad (5.3)$$

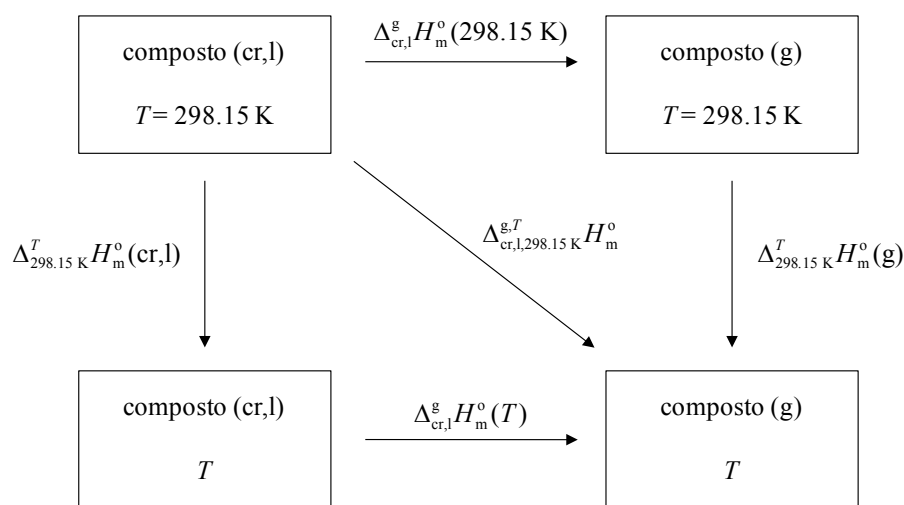


Figura 5.3. Ciclo termoquímico para o cálculo de entalpias de vaporização ou sublimação a 298.15 K.

5.2. Calibração.

5.2.1. Calibração de temperatura

A calibração de temperatura foi realizada por outros investigadores [7] usando um mini sensor de temperatura Pt 100, class A 1/10 (Labfacility), calibrado de acordo com a Escala de Temperatura Internacional de 1990, ITS-90, obtendo-se a relação entre a temperatura real, $T(\text{real})$ em °C, e a temperatura medida pelo controlador de temperatura Setaram G11, $T(\text{Calvet})$ em °C, traduzida pela equação (5.4).

$$T(\text{real}) = 1.0054 \cdot T(\text{Calvet}) - 3.822 \quad (5.4)$$

5.2.2. Ensaios em branco

A diferente contribuição térmica, devido à diferença de massa dos dois capilares de vidro que se inserem, em cada experiência, nas células de experiência e de referência, e a diferente sensibilidade a perturbações de calor das duas células, levaram a que fossem realizadas experiências em branco, efetuadas por outros investigadores [7]. Estas experiências foram realizadas com os capilares vazios, com massas compreendidas entre 20 a 30 mg, tendo sido obtida a relação 5.5, entre a correção entálpica resultante, $\Delta H_{\text{corr}}(\text{branco})$ em mJ, a temperatura da experiência, T em K, e a massa dos capilares vazios inseridos na célula de referência, m_{ref} em mg, e na célula de experiência, m_{exp} em mg, em que $a = -20.3902$, $b = -0.88204$, $c = 0.816818$, $d = 1.814894$. Numa determinação por microcalorimetria Calvet, o valor calculado através da expressão (5.5), é posteriormente subtraído ao valor obtido a partir da integração do termograma.

$$\Delta H_{\text{corr}}(\text{branco}) = a + (b \cdot m_{\text{exp}} + c \cdot m_{\text{ref}}) \cdot (T - 298.15) + d \cdot (T - 298.15) \quad (5.5)$$

5.2.3. Calibração do calorímetro

Para se conhecer a quantidade de calor envolvida num determinado processo através da equação (5.1), em que $\int V dt$ é obtido a partir da integração do termograma, é necessário determinar a constante de calibração, $k(T)$, específica para cada temperatura, que vai depender da condução de calor entre as células e a vizinhança através das termopilhas e, dado que a superfície da célula não está totalmente envolvida pela termopilha, irá também contabilizar fugas de calor por outros meios. A constante de calibração pode ser definida pela equação (5.6), usando um composto de referência adequado, específico para o estado

físico do composto em estudo e para o intervalo de temperaturas experimental [8], com uma entalpia de sublimação conhecida, $\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o$ (calculada, literatura), e em que $\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o$ (obtido) é o valor obtido experimentalmente, conforme descrito na secção 5.1.2.

$$k(T) = \frac{\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o(\text{calc., lit.})}{\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o(\text{obtido})} \quad (5.6)$$

5.3. Incerteza experimental

O intervalo de incerteza do valor de $\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o$ e de $k(T)$ determinados para cada composto foi considerado como sendo o desvio padrão da média (σ_m) de n determinações independentes, conforme a expressão (5.7), em que x_i é o valor de cada ensaio e \bar{x} é o respetivo valor médio.

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}} \quad (5.7)$$

Para o cálculo da incerteza da entalpia molar de vaporização ou sublimação padrão, a $T = 298.15\text{ K}$, $\sigma_m(\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(298.15\text{ K}))$, foi adotado o procedimento proposto por Rossini [9], usando a expressão (5.8), em que $\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(298.15\text{ K})$, $k(T)$, $\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o$ e $\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(\text{cal. lit., } T = 298.15\text{ K})$ são, respetivamente, a entalpia molar de sublimação padrão do composto, a $T = 298.15\text{ K}$, a constante de calibração, específica para a temperatura da experiência, T , a entalpia molar de sublimação padrão obtida experimentalmente e a entalpia molar de sublimação padrão tabelada do composto usado na calibração, a $T = 298.15\text{ K}$, e $\sigma_m(\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(298.15\text{ K}))$, $\sigma_m(k(T))$, $\sigma_m(\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o)$, $\sigma_m(\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(\text{cal. lit., } T = 298.15\text{ K}))$, os respetivos desvios padrão da média.

$$\frac{\sigma_m(\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(298.15\text{ K}))}{\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(298.15\text{ K})} = 2\sqrt{\left(\frac{\sigma_m(k(T))}{k(T)}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_m(\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o)}{\Delta_{cr,l,298.15\text{ K}}^{g,T}H_m^o}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_m(\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(\text{cal. lit., } T = 298.15\text{ K}))}{\Delta_{cr,l}^{g,T}H_m^o(\text{cal. lit., } T = 298.15\text{ K})}\right)^2} \quad (5.8)$$

5.4. Descrição do aparelho

O microcalorímetro Calvet usado, Setaram HT 1000D [7], possui duas células calorimétricas gêmeas, um sistema de termopares e um bloco metálico revestido exteriormente por um material cerâmico e mantido a temperatura constante, com um controlador de temperatura Setaram G11, conforme descrito na figura 5.4.

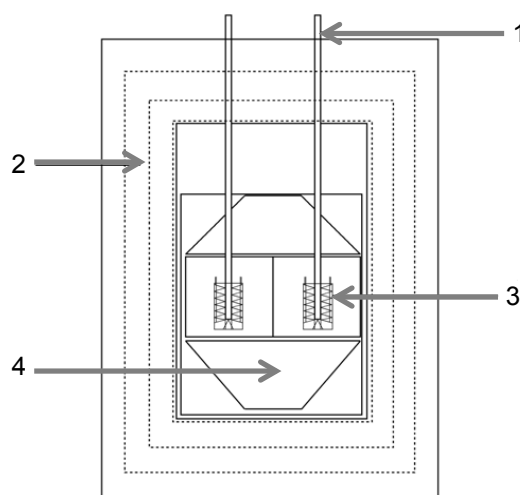


Figura 5.4. Representação esquemática de microcalorímetro Calvet [7]: 1- Entrada das células, 2- Revestimento cerâmico, 3- Termopilhas e 4- Bloco isotérmico.

As células calorimétricas (3), representadas na figura 5.5, são feitas de vidro *pyrex*, com 12 mm de diâmetro interno e 50 mm de comprimento, e estão colocadas no interior de cilindros metálicos (*kanthal*) idênticos. As células calorimétricas estão ligadas ao sistema de vácuo (1) do calorímetro por uma prolongação do tubo de vidro (5 mm de diâmetro e 700 mm de comprimento), através do qual são inseridos os capilares de referência e de experiência. No caso de compostos menos voláteis, depois da sublimação, pode existir condensação na parte superior do tubo de vidro *pyrex*, fora do bloco metálico, dado que é uma zona que se encontra a uma temperatura menor. Para contornar essa situação, introduziram-se dois tubos de vidro *pyrex* mais finos (4), dentro dos tubos que ligam cada célula calorimétrica ao exterior [7]. Estes tubos podem ser retirados e limpos facilmente, o que permite a realização de experiências consecutivas, sem ter de ser retirada a célula calorimétrica do interior do bloco metálico e causar instabilidade térmica no sistema.

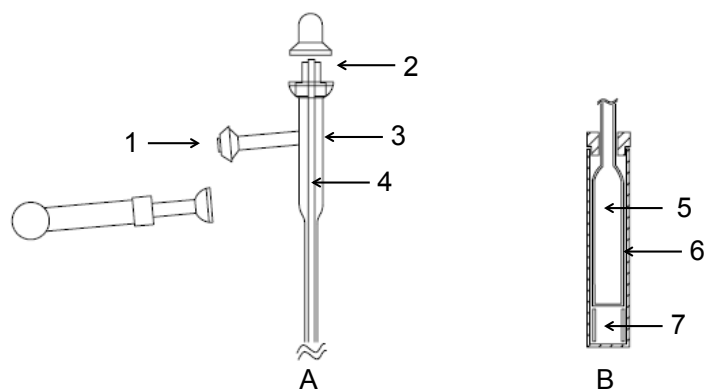


Figura 5.5. Representação esquemática do topo (A) e da base (B) das células calorimétricas [7]: 1- Ligação ao sistema de vácuo, 2- Entrada de tubos capilares, 3- Tubo de vidro, 4-Tubo de vidro interno, 5- Célula de vidro, 6- Cilindro metálico e 7- Anel de vidro.

A ligação das células calorimétricas ao bloco metálico a temperatura constante é feita por um conjunto de termopares ligados em série de modo a formar uma termopilha (figura 5.6).

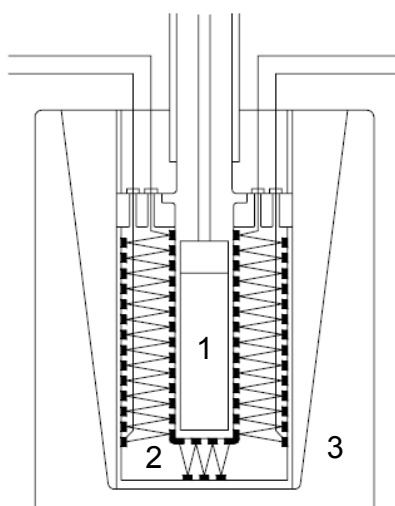


Figura 5.6. Representação esquemática da termopilha e do local onde é colocada a célula calorimétrica [7]: 1- Célula calorimétrica, 2- Sistema de termopares, e 3- Bloco metálico a temperatura constante.

O sistema de vácuo, esquematizado na figura 5.7, é constituído por uma bomba rotativa (3), Edwards, modelo RV5, que assegura o vácuo primário, e por uma bomba difusora (4), Edwards, modelo Diffstak 63, que assegura o alto vácuo. A bomba rotativa está ligada a uma válvula comutadora (6), modelo BRV 25K, que permite evacuar diferentes zonas do sistema. A linha de vidro que liga as células calorimétricas às bombas de vácuo, possui uma “trap” de vidro (9). A pressão no interior do sistema, durante o vácuo primário, é medida usando dois manómetros do tipo Pirani (8), Edwards, modelo APG-M, e, durante o alto vácuo, usando um manómetro do tipo Penning (7), Edwards, modelo AIM-S.

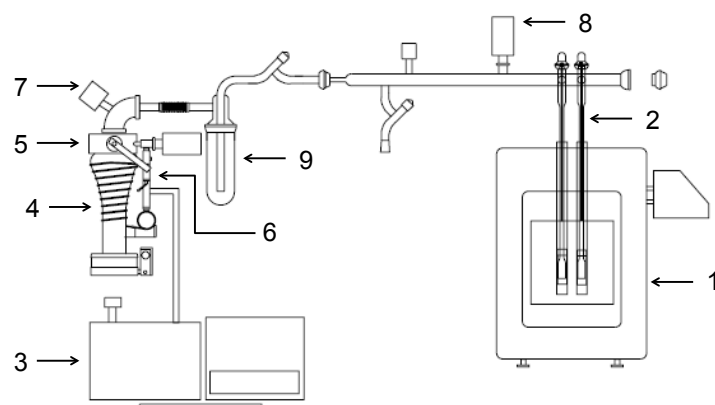


Figura 5.7. Representação esquemática do microcalorímetro e do sistema de vácuo [7]: 1- Bloco isotérmico, 2- Células calorimétricas, 3- Bomba rotativa, 4- Bomba difusora para alto vácuo, 5- Válvula borboleta, 6- Válvula comutadora, 7- Manómetro Penning, 8- Manómetro Pirani e 9- 'Trap' de vidro.

Referências

- [1] E. Calvet, 'Recent Progress in Microcalorimetry', em: H.A. Skinner, Ed., *Experimental Thermochemistry*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962 (Capítulo 17).
- [2] W. Hemminger, G. Hohne, *Calorimetry: Fundamentals and Practice*, Verlag Chemie, Weinheim, 1984 (Capítulo 8).
- [3] L.M.N.B.F. Santos, Dissertação de Doutoramento, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, 1995 (Capítulo).
- [4] J.A. Martinho Simões, M.E. Minas da Piedade, *Molecular Energetics: Consensed-Phase Thermochemical Techniques*, Oxford, University Press, 2008 (Capítulo 9).
- [5] F.A. Adedeji, D.L.S. Brown, J.A. Connor, M. Leung, M.I. Paz-Andrade, H.A. Skinner, *J. Organometal. Chem.* 97 (1975) 221–228.
- [6] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.A.R. Matos, L.M.P.F. Amaral, *J. Chem. Thermodyn.* 27 (1995) 565–574.
- [7] L.M.N.B.F. Santos, B. Schröder, O.O.P. Fernandes, M.A.V. Ribeiro da Silva, *Thermochim. Acta* 415 (2004) 15–20.
- [8] R. Sabbah, An Xu-Wu, J. S. Chickos, M. L. Planas Leitão, M. V. Roux, L. A. Torres, *Thermochim. Acta* 331 (1999) 93–204.
- [9] F.D. Rossini, 'Assignment of Uncertainties', em: F.D. Rossini (Ed.), *Experimental Thermochemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 14).

6. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARRIMENTO

6. Calorimetria Diferencial de Varrimento

A calorimetria diferencial de varrimento foi usada para avaliar a estabilidade termodinâmica da fase cristalina da 2-bromopirimidina, da 5-bromopirimidina, da 2,4-dimetoxipirimidina, da 2-amino-4,6-dicloropirimidina e da 5-amino-4,6-dicloropirimidina.

6.1. O calorímetro diferencial de varrimento

Os sistemas de calorimétricos diferenciais [1-3] possuem duas células calorimétricas gêmeas, uma de referência e outra de experiência. Assim, a variação da temperatura da vizinhança reflete-se da mesma forma em ambas as células calorimétricas, podendo ser compensada subtraindo o sinal obtido pelo sistema de referência ao sistema onde ocorre o processo em estudo. Outra característica dos calorímetros diferenciais é que o sinal medido é proporcional ao fluxo de calor a partir do qual é possível determinar o calor envolvido num processo físico ou químico, conforme é explicado na secção 6.4 (Análise de um termograma).

Existem dois tipos de calorímetros diferenciais de varrimento (DSC): por fluxo de calor e por compensação de potência.

No DSC de fluxo de calor, a diferença de temperatura entre a célula contendo a amostra e a célula de referência é convertida numa diferença de potencial, através das respetivas termopilhas que asseguram o contacto entre as células e a vizinhança. Esta diferença de potencial, por sua vez, é relacionada com o fluxo de calor através de um fator de calibração adequado.

O calorímetro usado neste trabalho é um DSC de compensação de potência em que o calor medido é compensado quase na sua totalidade por aquecimento por efeito de joule, ou seja, calor libertado pela passagem de corrente através de um fio condutor.

A vantagem de um DSC de compensação de potência em relação ao de fluxo de calor é que possui uma resposta mais rápida quando existe uma mudança de capacidade calorífica, reação química ou transição de fase, o que faz com que a diferença de temperatura entre o sistema de referência e o da amostra seja menor e a constante de calibração seja praticamente independente da intensidade e velocidade do processo medido [1].

Quando comparado com um calorímetro adiabático, as capacidades caloríficas medidas recorrendo a um DSC de compensação de potência são cerca de 1% menos exatas, contudo, os estudos são mais rápidos, necessitam de menor quantidade de amostra

e podem ser realizados a temperaturas bastante superiores à ambiente, fora do alcance da maioria dos calorímetros adiabáticos [2].

Seguidamente, são descritos os aspetos mais relevantes do calorímetro comercial Setaram DSC 141 usado neste trabalho.

6.2. DSC de Compensação de potência

Na figura 6.1, é apresentado um esquema representativo de um DSC de compensação de potência, que consiste em dois microfornos idênticos, inseridos num bloco de alumínio mantido a temperatura constante. Cada microforno, no caso do Setaram DSC 141 usado [4], possui um fio condutor de platina pelo qual passa uma determinada corrente, funcionando como resistência de aquecimento, e um sensor de temperatura constituído por uma rede de termopares que formam uma termopilha.

Durante o aquecimento, é fornecida uma potência aos dois microfornos, de experiência e de referência, para aumentar a sua temperatura de acordo com uma velocidade de aquecimento pré-definida. Quando a amostra sofre uma mudança de capacidade calorífica, reação ou transição de fase, existe um segundo circuito que vai compensar a diferença de temperatura provocada aumentando ou diminuindo a potência consoante o processo em estudo.

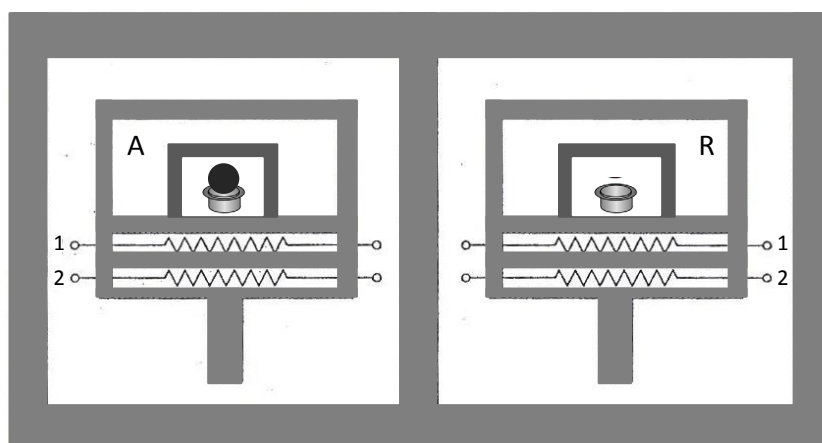


Figura 6.1. Esquema de um DSC de compensação de potência: A- Sistema de medição do cadinho com a amostra, R- Sistema de medição de referência, 1- Resistência de aquecimento e 2- Sensor de temperatura.

6.3. Condições experimentais usadas neste trabalho

O Setaram DSC 141 pode ser usado com velocidades de aquecimento que podem variar entre $1.7 \times 10^{-3} \text{ K}\cdot\text{s}^{-1}$ e $8.3 \times 10^{-1} \text{ K}\cdot\text{s}^{-1}$, sendo que neste trabalho se definiu uma

velocidade de $3.3 \times 10^{-2} \text{ K}\cdot\text{s}^{-1}$. Para maiores quantidades de amostra, recorre-se normalmente a velocidades de aquecimento menores, de modo a que não haja uma diferença significativa entre a temperatura da amostra e a temperatura programada. As experiências são realizadas, normalmente, com massas de amostra compreendidas entre 1 e 100 mg. Neste trabalho, usaram-se massas compreendidas entre 5 e 20 mg, uma quantidade suficiente para medir com exatidão e precisão o calor envolvido na fusão de compostos orgânicos.

Para se efetuarem as medições, as amostras foram encerradas em cadinhos de alumínio, com uma condutividade térmica elevada, hermeticamente selados.

Durante as experiências calorimétricas, fez-se passar um fluxo de azoto pelas células, dado que possui uma baixa condutividade térmica, com um caudal constante ($8.3 \times 10^{-4} \text{ dm}^3\cdot\text{s}^{-1}$). Este fluxo foi controlado por um fluxímetro para assegurar que as condições atmosféricas, no interior do sistema de referência e de experiência, se mantinham o mais próximas possível de experiência para experiência. O fluxo de azoto através das células assegura que não existem gradientes de temperatura no interior do sistema, que podem resultar num fluxo de calor que não corresponde ao processo que se pretende medir. Por outro lado, também garante uma troca de calor mais eficiente entre o sistema e o cadinho, resultando em maior sensibilidade e menores tempos de resposta [5]. Apesar de serem mais caros, também se poderia ter recorrido a outros gases inertes, como o hélio ou o árgon. Contudo, o hélio devido à sua maior condutividade térmica retira mais calor do cadinho, o que se reflete em menor sensibilidade, e possui uma maior dependência entre o fluxo do gás e a constante de calibração relativamente ao azoto [5]; o árgon, apesar de possuir uma menor condutividade térmica, a sua elevada densidade faz com que seja mais difícil controlar o seu fluxo [5].

6.4. Análise de um termograma

Numa experiência típica de DSC é possível obter a diferença de fluxo de calor entre o sistema de experiência e o sistema de referência, ϕ , em função do tempo, t , sendo que a temperatura, T , irá aumentar ao longo do tempo. Na figura 6.2, está representada esquematicamente uma curva típica de DSC obtida num processo endotérmico, tal como a fusão de um composto, em que é possível verificar duas linhas de base isotérmicas, uma antes e outra depois de se efetuar o aquecimento. Durante o aquecimento também é possível verificar uma linha de base inicial e outra final, antes e depois da fusão do composto, respetivamente.

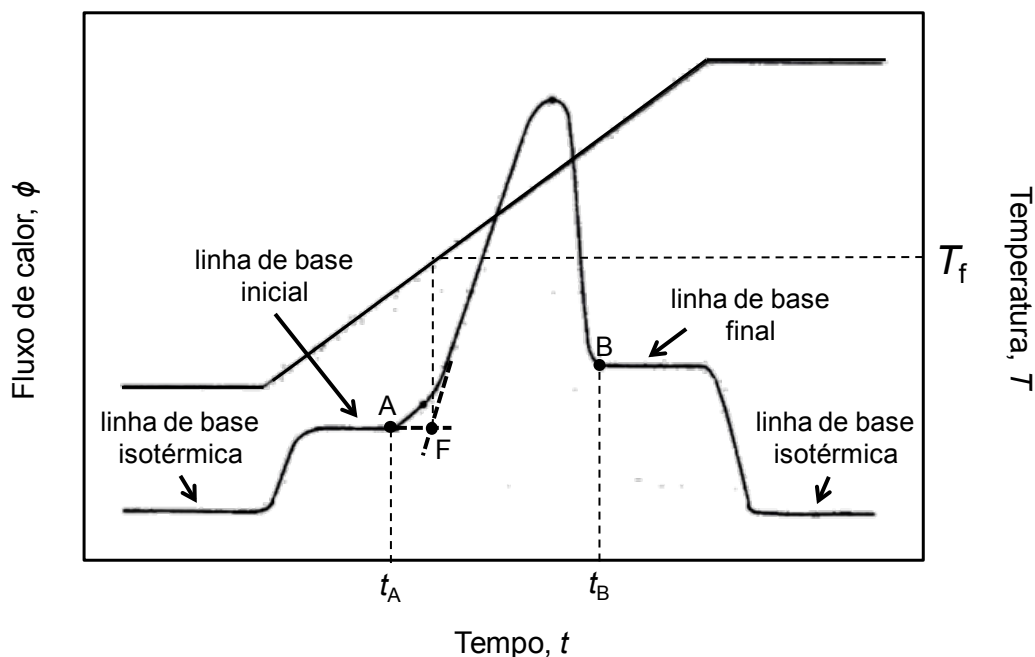


Figura 6.2. Esquema de uma curva de DSC obtida para um processo endotérmico. No caso da fusão de um composto, A é um ponto da linha de base inicial, B é um ponto da linha de base final, F é um ponto que resulta da interseção da linha de base com a reta que define o aumento de fluxo de calor e T_f é a temperatura de fusão.

A temperatura de fusão é a temperatura do ponto que se obtém através da interseção da extrapolação da linha de base com a extrapolação da reta que define o aumento do fluxo de calor quando o composto funde (ponto F da figura 6.2). É possível verificar um desfasamento entre a linha de base inicial e final, que pode ser explicado pelo aumento da capacidade calorífica da fase cristalina para a fase líquida. Na maioria dos casos, é possível definir a linha de base traçando uma reta definida entre dois pontos escolhidos arbitrariamente, antes e depois da fusão, como, por exemplo, os pontos A e B, respetivamente, sem cometer um erro significativo.

No termograma esquematizado na figura 6.2, é possível notar que aparentemente o pico de fusão se estende ao longo de um intervalo de temperatura. Esta extensão acontece mesmo no caso de compostos com um elevado grau de pureza e está relacionada com o tempo necessário para transferir todo o calor, relativo ao processo, para a amostra, o que é comprovado pelo facto de que quando se aumenta a velocidade de aquecimento, os picos tornam-se mais estreitos e altos.

Para se conhecer o calor envolvido num determinado processo, é necessário integrar o fluxo de calor, ϕ , no intervalo de tempo t_A a t_B , de modo a obter a área definida pelo pico endotérmico e a linha de base. Através de uma constante de calibração, determinada conforme se descreve na secção 6.6, é possível obter o calor envolvido no processo, recorrendo à equação (6.1).

$$Q = k \int_{t_A}^{t_B} \phi \, dt \quad (6.1)$$

6.5. Aspetos termodinâmicos

Num estudo por DSC, o calor envolvido num processo que decorre num cadinho fechado hermeticamente corresponde à energia interna, uma vez que este ocorre a volume constante. Contudo, no caso da fusão, apenas estão envolvidas fases condensadas que terão uma mudança de pressão durante o processo que se pode considerar desprezável. Por esta razão, assume-se que a fusão de um composto numa experiência de DSC ocorre a pressão constante e, conseqüentemente, a energia interna é aproximadamente igual à entalpia de fusão, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} U_{\text{m}}(T) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}(T)$. Dado que a pressão no interior do cadinho durante o processo de fusão é aproximadamente igual à pressão padrão, assume-se também que $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}(T) \approx \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(T)$, sem cometer um erro significativo. Desta forma, é possível calcular a entalpia de fusão de um composto sabendo o calor de fusão (secção 6.5), a constante de calibração (secção 6.6), a massa de composto usada na experiência e a respetiva massa molar, através da expressão (6.2).

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ} = \frac{M \cdot k \cdot Q}{m} \quad (6.2)$$

A entropia molar de fusão padrão é calculada a partir da entalpia molar de fusão padrão, à temperatura de fusão, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} S_{\text{m}}^{\circ}(T_{\text{f}}) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(T_{\text{f}})/T_{\text{f}}$, admitindo um equilíbrio entre a fase líquida e cristalina durante o processo.

Para corrigir a entalpia e entropia molares de fusão padrão, de cada composto, à temperatura de fusão, para a temperatura de referência de 298.15 K, recorreu-se às equações (6.3) e (6.4), respetivamente, deduzidas sabendo que $C_p = (\partial H / \partial T)_p$ e $(\partial S / \partial T)_p = C_p / T$, e admitindo $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ}$ constante para este intervalo de temperaturas.

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(T_{\text{f}}) + (298.15 - T_{\text{f}}) \cdot \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ} \quad (6.3)$$

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} S_{\text{m}}^{\circ}(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} S_{\text{m}}^{\circ}(T_{\text{f}}) + \Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ} \cdot \ln \left(\frac{298.15}{T_{\text{f}}} \right) \quad (6.4)$$

O valor de $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ}$ foi estimado a partir da equação de Wu e Yalkowsky (6.5) [6], em que σ é o número de simetria externo da molécula, HBN é o número de átomos de hidrogénio capazes de formar pontes de hidrogénio e τ é a flexibilidade da molécula calculada de acordo com a equação de Dannenfelser e Yalkowsky [7], $\tau = \text{SP3} + (0.5 \times \text{SP2}) + 0.5 \times (R - 1)$, em que SP3 e SP2 são o número de átomos sp^3 e sp^2 não terminais e não incluídos no anel, e R é o número de anéis simples ou fundidos. O intervalo de incerteza associado a este método é de $13.4 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ [6]. Os valores de $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ}$ juntamente com os valores das diferentes variáveis são apresentados, para cada composto estudado, na tabela 6.1.

$$\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ} = 33.08 + (2.66 \tau) - 19.50 \log(\sigma) + (11.11 \times \text{HBN}) \quad (6.5)$$

Tabela 6.1. Valores calculados de $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ}$, para cada composto, e valores das diferentes variáveis usadas no seu cálculo.

Composto	σ	HBN	τ	SP3	SP2	R	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} C_{p,m}^{\circ}}{\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}}$
2-Bromopirimidina	2	0	0	0	0	1	27.2 ± 13.4
5-Bromopirimidina	2	0	0	0	0	1	27.2 ± 13.4
2,4-Dimetoxipirimidina	1	0	1	0	2	1	35.7 ± 13.4
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	2	2	0	0	0	1	49.4 ± 13.4
5-Amino-2,6-dicloropirimidina	2	2	0	0	0	1	49.4 ± 13.4

6.6. Calibração

Para se relacionar a área definida pelo pico e a linha de base (figura 6.2), com o calor envolvido num processo, é necessário proceder à calibração da escala da energia, conforme foi referido na secção 6.4. Dado que não é possível medir a temperatura da amostra em si durante a fusão e que esta temperatura pode variar consoante as condições da experiência, nomeadamente, a velocidade de aquecimento, torna-se também necessário proceder à calibração da escala de temperatura.

Neste trabalho, as escalas de temperatura e energia foram calibradas, por outros investigadores [8], através da medição das temperaturas e entalpias de fusão dos seguintes materiais de referência [9]: *orto*-terfenilo, ácido benzoico, índio, trifenileno, estanho, perileno, chumbo e zinco.

A correção da temperatura de fusão registada no DSC foi feita a partir da equação (6.6), em que T_{corr} é a temperatura de fusão corrigida e ΔT_{corr} é a diferença entre a temperatura de fusão tabelada e a temperatura de fusão registada no DSC (T_{reg}). O

parâmetro ΔT_{corr} é obtido a partir do ajuste gráfico de um polinómio de grau apropriado à curva de ΔT_{corr} em função da temperatura registada, para cada material de referência, conforme a equação (6.7).

$$T_{\text{corr}} = T_{\text{reg}} + \Delta T_{\text{corr}} \quad (6.6)$$

$$\Delta T_{\text{corr}} = a + b \cdot T_{\text{reg}} + c \cdot (T_{\text{reg}})^2 + d \cdot (T_{\text{reg}})^3 + \dots \quad (6.7)$$

A constante de calibração da escala de energia pode ser definida pela equação (6.8), em que $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{literatura}, T_{\text{f}})$ é a entalpia de fusão tabelada, à temperatura de fusão, e em que $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{obtido}, T_{\text{f}})$ é o valor obtido experimentalmente, conforme descrito na secção 6.5. De modo a analisar a dependência da constante de calibração com a temperatura, este processo é realizado com diferentes materiais de referência com diferentes temperaturas de fusão.

$$k(T) = \frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{literatura}, T_{\text{f}})}{\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(\text{obtido}, T_{\text{f}})} \quad (6.8)$$

6.7. Incertezas experimentais

O intervalo de incerteza da temperatura de fusão, e da entalpia e entropia molares de fusão padrão, à temperatura de fusão, de cada composto, foi considerado como sendo duas vezes o desvio padrão da média (σ_{m}) de n determinações independentes, conforme a expressão (6.9) [10], em que x_i é o valor obtido em cada ensaio e \bar{x} é o respetivo valor médio.

$$\sigma_{\text{m}} = 2 \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}} \quad (6.9)$$

Referências

- [1] G. Hohne, W. Hemminger, H.-J. Flammersheim, *Differential Scanning Calorimetry: An Introduction for Practitioners*, Springer-Verlag, Berlin, 1996.
- [2] J.A. Martinho Simões, M.E. Minas da Piedade, *Molecular Energetics: Consensed-Phase Thermochemical Techniques*, Oxford, University Press, 2008 (Capítulo 12).
- [3] W. Hemminger, G. Hohne, *Calorimetry: Fundamentals and Practice*, Verlag Chemie, Weinheim, 1984 (Capítulos 5 e 6).

- [4] DSC 141, User Manual, Setaram.
- [5] Purge Gas Recommendations for use in Modulated DSC, Thermal Application Note, Thermal Analysis & Rheology, TA instruments.
- [6] M. Wu, S. Yalkowsky, Ind. Eng. Chem. Res. 48 (2009) 1063–1066.
- [7] R.M. Dannenfelser, S.H. Yalkowsky, J. Pharm. Sci. 88 (1999) 722–724.
- [8] J.C.S. Costa, C.F.R.A.C. Lima, I.M. Rocha, A.S.M.C Rodrigues, Comunicação Pessoal (2012).
- [9] R. Sabbah, A. Xu-wu, J.S. Chickos, M.L. Planas Leitão, M.V. Roux, L.A. Torres, Thermochem. Acta 331 (1999) 93–204.
- [10] F.D. Rossini, 'Assignment of Uncertainties', em: F.D. Rossini (Ed.), Experimental Thermochemistry, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (Capítulo 14).

7. QUÍMICA COMPUTACIONAL

7. Química Computacional

As propriedades termoquímicas dos derivados da pirimidina obtidas experimentalmente foram relacionadas com outras propriedades energéticas, estruturais, eletrónicas e magnéticas obtidas recorrendo à química computacional. Ao longo deste capítulo são descritos alguns fundamentos teóricos e metodologias da química computacional da perspetiva de um químico experimental.

7.1. Mecânica quântica

O comportamento de partículas e sistemas microscópicos, tais como eletrões, átomos e moléculas, apenas pode ser compreendido recorrendo às leis da mecânica quântica. No caso da mecânica clássica, que foi formulada através da observação do comportamento de objetos macroscópicos, o estado de um sistema é definido pelas posições, massa e velocidade das suas partículas e todas as forças que atuam sobre elas. Conhecendo o estado inicial de um sistema, é possível prever com certeza o seu estado futuro. Contudo, o facto dos eletrões e outras partículas microscópicas apresentarem um comportamento do tipo de onda, faz com que não obedeçam à mecânica clássica. Segundo o princípio da incerteza de Heisenberg, é impossível conhecer simultaneamente e com certeza a posição e momento de uma partícula microscópica, ou seja, existe um limite na precisão com que podemos conhecer estas duas variáveis. Quanto maior a precisão com que conhecemos o momento de uma partícula, menor é a precisão com que podemos saber a sua posição, e vice-versa. Desta forma, o estado de um sistema microscópico é descrito pela função de onda, Ψ , que descreve as partículas como ondas e depende das suas coordenadas e momentos de spin. A função de onda indica a probabilidade de encontrar um eletrão numa determinada posição, mas não permite prever exatamente onde é que ele se encontra.

Outra característica dos sistemas microscópicos é que possuem níveis de energia discretos, em vez de contínuos. Os níveis de energia permitidos de um sistema quântico podem ser conhecidos através da resolução da equação de Schrödinger. No caso de uma molécula, a resolução da equação de Schrödinger permite, em princípio, calcular todas as suas propriedades físicas.

A equação de Schrödinger geral independente do tempo é traduzida pela equação (7.1), em que E é a energia total do sistema e \hat{H} é o operador Hamiltoniano, definido pela equação (7.2). Nesta equação, \hat{K}_N e \hat{K}_e representam o operador da energia cinética do núcleo e dos eletrões, respetivamente; \hat{V}_{NN} é o operador da energia potencial de repulsão

entre os núcleos, \hat{V}_{Ne} é o operador da energia potencial de atração entre os eletrões e os núcleos, e \hat{V}_{ee} é o operador da energia potencial de repulsão entre os eletrões.

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (7.1)$$

$$\hat{H} = \hat{K}_N + \hat{K}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (7.2)$$

Dado que a função de onda, Ψ , descreve o movimento no espaço de todas as partículas do sistema correlacionadas entre si, a equação de Schrödinger torna-se extremamente difícil de resolver. De facto, só é possível resolver analiticamente esta equação para alguns sistemas simples que possuem apenas um eletrão, como o átomo de hidrogénio ou o ião H_2^+ . Para sistemas que possuem mais do que um eletrão é necessário introduzir algumas aproximações [1].

7.2. A aproximação de Born-Oppenheimer

As soluções aproximadas para a equação de Schrödinger são baseadas na aproximação de Born-Oppenheimer, que não considera os núcleos como verdadeiras partículas, mas como pontos estacionários que exercem uma atração electrostática sobre os eletrões, uma vez que são muito mais pesados e se movem muito lentamente em relação aos eletrões.

Durante a otimização da geometria de uma molécula, para cada configuração dos núcleos, é resolvida a equação de Schrödinger de modo a obter a energia eletrónica, E_{el} , e a função de onda, Ψ . Este processo é realizado sucessivamente até se encontrar a energia eletrónica mínima, para a qual a posição dos núcleos constitui a geometria de equilíbrio.

Resolvendo a equação de Schrödinger para o movimento dos núcleos, é possível saber como é que a energia da molécula varia com a posição dos mesmos e, desta forma, obter os níveis de energia vibracionais e rotacionais para um determinado estado eletrónico (os níveis de energia translacionais são considerados praticamente contínuos à temperatura ambiente, pelo que a sua energia é calculada de um modo clássico) [2]. Seguidamente, recorrendo à termodinâmica estatística [2,3,4] é possível obter as propriedades termodinâmicas de um conjunto de moléculas, para uma determinada pressão e temperatura. A resolução da equação de Schrödinger para o movimento dos núcleos e o

cálculo de propriedades termodinâmicas recorrendo à termodinâmica estatística estão englobadas naquilo a que se chama um cálculo de frequências.

7.3. Efeitos relativísticos

Para além da aproximação de Born-Oppenheimer, também é comum ignorarem-se efeitos relativísticos no tratamento das moléculas. No caso de moléculas com átomos pesados, a velocidade com que se movem os eletrões perto do núcleo aproxima-se da velocidade da luz, o que faz com que a massa destes aumente e as orbitais *s* e *p* contraíam e as orbitais *d* e *f* expandam, o que resulta num alongamento dos comprimentos de ligação [2,5].

7.4. Princípio de exclusão de Pauli

As soluções aproximadas para a equação de Schrödinger também obedecem ao princípio de exclusão de Pauli, que assegura que dois eletrões na mesma orbital possuem momentos angulares de spin contrários ($m_s = \frac{1}{2}$ e $m_s = -\frac{1}{2}$), ou seja, quando dois eletrões têm o mesmo spin, existe uma probabilidade nula de se encontrarem no mesmo ponto do espaço. Como consequência, quando esses eletrões com o mesmo spin se aproximam, repelem-se com uma força a que se chama repulsão de Pauli [1,2].

7.5. Conjunto de funções de base

As orbitais atômicas e moleculares são construídas a partir da expansão de um conjunto finito de algumas funções, as funções de base atômicas, que descrevem a distribuição dos eletrões em átomos que, quando combinadas, descrevem a distribuição de eletrões nas moléculas.

Os primeiros conjuntos de funções de base a serem aplicados foram conjuntos de orbitais do tipo de Slater [6], que descrevem com sucesso átomos e moléculas diatômicas [6]. Contudo, dada a sua difícil aplicação a moléculas poliatômicas, cada orbital de Slater foi aproximada por várias funções gaussianas, que são mais fáceis de resolver.

Atualmente, existe uma enorme variedade de funções de base, mas há dois tipos de funções que são particularmente mais usadas: as desenvolvidas por Pople *et al.* [7,8] e as de Huzinaga e Dunning [9-11].

Para uma melhor descrição da distorção da carga nas orbitais, como resultado da formação de ligações, é necessário considerar funções com maior momento angular que

são chamadas funções polarizáveis. Por sua vez, para descrever interações com efeitos significativos para além da camada de valência, como, por exemplo, sistemas que envolvam aniões e interações de van der Waals, é necessário acrescentar funções difusas.

A nomenclatura das funções de base de Pople *et al.* [7,8] pode ser traduzida, por exemplo, pela expressão (7.1), em que '6' se refere às orbitais da camada interna de cada átomo presente na molécula que são descritas por seis funções gaussianas; e o termo '311' refere-se à descrição de cada orbital de valência com três funções de base: uma com três funções gaussianas e cada uma das outras duas com uma só função gaussiana. Na expressão (7.1), o primeiro '+' significa que as orbitais *s* e *p* de todos os átomos, exceto o hidrogénio, são descritas com funções difusas e o segundo '+' significa que foram adicionadas funções difusas para descrever as orbitais *s* dos átomos de hidrogénio. O símbolo 'd' representa que todos os átomos, exceto o hidrogénio, possuem um conjunto de funções polarizáveis que pode variar com crescente grau de complexidade (2d, 3d, df, 2df, 3df) e o símbolo 'p' indica que são acrescentadas funções polarizáveis ao átomo de hidrogénio, que também pode variar com crescente grau de complexidade (2p, 3p, pd, 2pd, 3pd).

$$6-311++G(d,p) \quad (7.1)$$

Os conjuntos de funções de base de Huzinaga e Dunning [9-11] foram otimizados para incluírem efeitos de correlação eletrónica (secção 7.6.1) e têm a nomenclatura traduzida pela expressão (7.2), em que 'X' representa o nível de polarização das funções que pode ser dupla (D), tripla (T), quádrupla (Q), ou até níveis superiores; 'C' representa que foram adicionadas funções polarizáveis às orbitais que definem a camada interna de cada átomo, com pouca importância para a maioria das aplicações; 'aug' representa que foram adicionadas funções difusas às orbitais de valência, que também podem ser simples, duplas ($x = d$) ou triplas ($x = t$).

$$x\text{-aug-cc-p}(C)\text{VXZ} \quad (7.2)$$

7.6. Métodos *ab initio*

7.6.1. Correlação eletrónica

Os métodos *ab initio* permitem encontrar uma solução aproximada para a equação de Schrödinger utilizando parametrizações que não dependem de dados experimentais. Neste trabalho recorreu-se a três métodos *ab initio*: o Hartree-Fock, a teoria de perturbação de Møller-Plesset e a teoria dos conjuntos acoplados. Estes métodos variam no modo como

descrevem a correlação eletrónica, ou seja, o movimento dos eletrões de modo a obedecerem ao princípio de exclusão de Pauli (secção 7.4) e evitarem a repulsão que cada eletrão pode exercer sobre o outro. Consequentemente, a energia resultante da distribuição eletrónica do sistema devido a este movimento correlacionado de eletrões vai sempre no sentido de minimizar a repulsão eletrónica do sistema.

A energia de correlação eletrónica (E_{corr}) [12] pode ser definida pela expressão (7.3), em que E_{exata} é a energia exata do sistema, que pode ser calculada para moléculas muito pequenas, com um máximo de 15 eletrões, recorrendo a um método chamado configuração de interação total [1], e E_{HF} é a energia calculada pelo método mais simples de descrever a função de onda, o método Hartree-Fock (secção 7.6.2). Nesta expressão, tanto E_{exata} como E_{HF} são definidas para um conjunto de funções de base infinito, obtido por extrapolação a partir de energias de um conjunto de funções de base finito. Na prática, pode definir-se uma energia de correlação para cada método usado com um determinado conjunto de funções de base.

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exata}} - E_{\text{HF}} \quad (7.3)$$

A correlação eletrónica que resulta da repulsão entre eletrões é denominada correlação eletrónica dinâmica. Contudo, existe outro tipo de correlação eletrónica, a correlação eletrónica estática, que pode ser importante quando uma molécula pode existir em duas configurações eletrónicas diferentes. Neste último caso, recorre-se a outro tipo de métodos que não serão descritos no âmbito deste trabalho.

7.6.2. Hartree-Fock

O Hartree-Fock (HF) é o método mais simples para descrever uma função de onda e, por essa razão, também o mais usado, uma vez que pode ser aplicado a sistemas com algumas centenas de átomos e é o ponto de partida para tratamentos mais exatos, como a teoria de perturbação de Møller-Plesset e a teoria dos conjuntos acoplados.

A solução aproximada da função de onda de HF baseia-se numa única configuração de todas as orbitais do sistema, em que cada eletrão vai ocupar uma orbital, e a energia é minimizada tendo em conta variações nestas orbitais. Os eletrões ocupam orbitais de acordo com o princípio de exclusão de Pauli, sendo este o único tipo de correlação eletrónica que possuem. Para além deste efeito, os eletrões movem-se de acordo com um campo eletroestático gerado pelos núcleos e por um campo eletroestático médio de todos os outros eletrões.

Existem duas variações da teoria de HF, a forma restrita e a não-restrita. Quando as moléculas se encontram no estado fundamental, na forma neutra e perto da geometria de equilíbrio, usa-se a forma restrita. Nesta forma, cada par de elétrons ocupa orbitais com uma simetria fixa durante a minimização da energia da molécula e os momentos angulares de spin dos elétrons anulam-se. Quando as moléculas se encontram num estado excitado, para além da forma neutra ou quando as geometrias se afastam muito da geometria de equilíbrio, cada elétron de um determinado par de elétrons com valores de momento angular de spin com sinal contrário ocupam diferentes orbitais que são otimizadas sem qualquer restrição de simetria. Na prática, quando se comparam casos em que é possível usar a forma restrita e a forma não-restrita, e cujas energias eletrónicas obtidas pelos dois métodos são diferentes, a energia obtida pela forma não-restrita é menor, dado que as orbitais, sem qualquer restrição de simetria durante a otimização, podem relaxar melhor.

A partir desta teoria é possível obter energias eletrónicas para uma molécula com erros menores do que 1% [1] e as geometrias das moléculas são reproduzidas com erros de alguns picómetros [1]. Também é possível obter momentos dipolares, polarizabilidades eletrónicas, energias de excitação, constantes de força e desvios químicos com erros de 5 a 10%, por comparação com dados experimentais [1].

7.6.3. Teoria de perturbação de Møller-Plesset

A teoria de perturbação de Møller-Plesset [13] de segunda ordem (MP2) é a forma mais usada em química quântica de calcular a correlação eletrónica dinâmica, devido à elevada qualidade dos seus resultados quando comparada com o seu custo computacional.

A energia obtida através da teoria de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem (E_{MP2}) é o resultado das energias de perturbação do sistema de ordem zero ($E_{MP(0)}$), de ordem um ($E_{MP(1)}$) e de ordem dois ($E_{MP(2)}$), conforme traduzido pela expressão (7.4), em que a soma das energias de perturbação do sistema de ordem zero ($E_{MP(0)}$) e um ($E_{MP(1)}$) são iguais à energia obtida por HF.

$$E_{MP2} = E_{MP(0)} + E_{MP(1)} + E_{MP(2)} \quad (7.4)$$

Através deste método, também podem ser calculadas correções à energia do sistema de maior ordem, tais como de terceira e quarta ordem (MP3 e MP4, respetivamente), que têm sido muito úteis na resolução de problemas químicos a nível computacional, particularmente o MP4. Atualmente, em vez do MP4 tem-se vindo a usar a teoria dos conjuntos acoplados com substituições simples e duplas, e triplas calculadas pela teoria de

perturbação (CCSD(T)) (ver secção 7.6.4), dado que este método dá origem a melhores resultados, com um custo computacional semelhante [1].

Apesar de ser possível calcular energias usando a teoria de perturbação de Møller-Plesset com correções de ordem superior, os resultados, para além de terem um custo computacional mais elevado, em muitos casos, não convergem, ou seja, a exatidão não é necessariamente maior [1].

A energia de correlação pode ser dividida na contribuição de pares de eletrões com momentos angulares de spin idênticos, ou seja, os dois com sinal positivo ($\alpha\alpha$) ou os dois com sinal negativo ($\beta\beta$), e na contribuição de pares de eletrões com momentos angulares de spin com sinais opostos ($\alpha\beta$), que são tratados igualmente pela teoria de perturbação. Desta forma, obtém-se a energia MP2 ($E(\text{MP2})$), no caso de ser aplicada uma correção de segunda ordem, conforme a expressão (7.5). Contudo, Grimme [14,15] concluiu que a correlação eletrónica entre eletrões com valores de spin de sinais iguais ($\alpha\alpha$ e $\beta\beta$) e sinais opostos ($\alpha\beta$) deve ser tratada de um modo diferente. Como prova disso, obteve empiricamente fatores escalares diferentes para as energias de correlação eletrónica dos diferentes tipos de spin, através do método MP2 com as componentes de spin escaladas (SCS-MP2) (7.6), que, nalguns casos, conduz a resultados comparáveis aos obtidos por métodos muito exatos, baseados na teoria dos conjuntos acoplados (CCSD(T)) [14,15], que possuem um custo computacional muito superior.

$$E(\text{MP2}) = E(\text{HF}) + E(\alpha\alpha) + E(\beta\beta) + E(\alpha\beta) \quad (7.5)$$

$$E(\text{SCS-MP2}) = E(\text{HF}) + 1/3 \cdot E(\alpha\alpha) + 1/3 \cdot E(\beta\beta) + 6/5 \cdot E(\alpha\beta) \quad (7.6)$$

7.6.4. Teoria dos conjuntos acoplados

O método dos conjuntos acoplados (CC) representa uma correção muito exata à descrição da função de onda por HF. Este método pode ser aplicado a um número relativamente grande de eletrões e recupera grande parte da energia de correlação eletrónica dinâmica [16].

Neste método, o movimento correlacionado de eletrões manifesta-se em excitações virtuais de eletrões de orbitais ocupadas para orbitais não-ocupadas, quando os eletrões interagem uns com os outros.

A definição do método advém do número de eletrões que são excitados, ou seja, excitações simples resultam da excitação de um eletrão, excitações duplas correspondem à excitação de dois eletrões, excitações triplas correspondem à excitação de três eletrões e a analogia continua para ordens superiores. Na prática, o mecanismo com que os eletrões

interação tem uma grande importância. Por exemplo, a excitação de dois elétrons após a interação um com o outro tem uma grande probabilidade de ocorrer, assim como a interação de dois elétrons com um elétron independente que resulta na excitação de três elétrons, o que faz com que as excitações duplas (CCSD) e triplas (CCSDT) sejam importantes para se recuperar a maior parte da correlação eletrônica dinâmica. As correções energéticas resultantes de excitações triplas podem ser calculadas pela teoria de perturbação de Møller-Plesset (CCSD(T)), diminuindo o custo computacional e sem perda de exatidão significativa [1]. De referir que este é considerado o modelo mais robusto da química quântica, tendo em conta a energia de correlação eletrônica que consegue recuperar e o número de elétrons a que pode ser aplicado.

Existe uma outra teoria, denominada configuração-interação quadrática (QCI), que também pode considerar excitações simples e duplas, e triplas estimadas pela teoria de perturbação de Møller-Plesset (QCISD(T)). Apesar de derivar de uma teoria diferente, o seu formulismo é equivalente à teoria dos conjuntos acoplados com o mesmo tipo de excitações [17].

7.7. Teoria do funcional de densidade

A teoria do funcional de densidade (DFT), baseada no teorema de Hohenberg-Kohn [18], considera a energia total de um sistema, no seu estado fundamental, como um funcional (uma função de uma função) da função da densidade eletrônica do sistema, embora esta também seja expressa através de uma combinação linear de funções de base. Desta forma, a teoria do funcional de densidade é uma alternativa aos métodos *ab initio* descritos anteriormente, permitindo resolver a equação de Schrödinger sem recorrer a uma função de onda. Enquanto a função de onda descreve cada elétron de um sistema de N elétrons, a densidade eletrônica do sistema é descrita apenas por uma função tridimensional. Contudo, a natureza deste funcional não é conhecida. Para resolver este problema, recorre-se a métodos semi-empíricos, ou seja, recorre-se a diferentes aproximações e incluem-se alguns parâmetros empíricos. Ao contrário do HF, é possível incluir alguns efeitos de correlação eletrônica nos funcionais. Por esta razão, os resultados da teoria do funcional de densidade são, em geral, mais exatos do que os obtidos por HF, apesar de terem custos computacionais semelhantes. Em vários casos, é possível obter resultados com um nível de exatidão semelhante ao MP2.

No caso de métodos *ab initio*, melhorando o tratamento da correlação eletrônica e aumentando o conjunto de funções de base, é possível obter melhores resultados. No caso do DFT, não é fácil melhorar sistematicamente os resultados, não só porque é difícil melhorar o tratamento da correlação eletrônica, mas também porque o aumento do conjunto

de funções de base, a partir de um certo ponto, não conduz necessariamente a melhores resultados.

O método de DFT mais usado é o B3LYP [19]. Neste trabalho, para além deste método, recorreu-se também ao M06-2X [20] e ao wB97XD [21], que incluem parâmetros empíricos para tratar interações que envolvam forças dispersivas.

7.8. Extrapolação das energias para conjuntos de funções de base mais completos

O uso de métodos *ab initio*, tais como o CCSD(T), com um conjunto de funções de base muito extenso pode representar um custo computacional impraticável para muitos sistemas. Por esta razão, foram desenvolvidos métodos que tentam obter energias muito exatas com um custo computacional menor. Para isso, faz-se uma extrapolação das energias para conjuntos de funções de base maiores.

Um dos métodos usados para fazer essa extrapolação baseia-se na combinação de níveis de teoria mais robustos com conjuntos de funções de base mais pequenos, e níveis de teoria menores com conjuntos de funções de base maiores. Um exemplo: para se obter a energia de uma molécula no nível de teoria CCSD(T)/6-311+G(2df), calcula-se a energia no nível de teoria CCSD(T)/6-311G(d) e faz-se a extrapolação das funções de base usando energias MP2, segundo a expressão (7.7).

$$\begin{aligned} E(\text{CCSD(T)/6-311+G(2df)}) = & E(\text{CCSD(T)/6-311G(d)}) \\ & + E(\text{MP2/6-311G(2df)}) - E(\text{MP2/6-311G(d)}) \\ & + E(\text{MP2/6-311+G(d)}) - E(\text{MP2/6-311G(d)}) \end{aligned} \quad (7.7)$$

Outro método para se extrapolar energias, é a extrapolação de dois pontos para um conjunto de funções de base completo [22,23], E_{XY}^{∞} , expresso pela equação (7.8), usando energias obtidas com funções de base de Huzinaga e Dunning (cc-pVXZ) [9-11], em que X e Y correspondem ao nível de polarização das funções ($Y > X$). Nos métodos *ab initio* que consideram a correlação eletrónica, é recomendado a separação da extrapolação da energia de HF e de correlação eletrónica, em que $a = 5$ para a extrapolação de HF [24] e $a = 3$ para níveis de teoria mais elevados [22]. A diferença entre os dois fatores deve-se ao facto da energia calculada por HF convergir mais rapidamente para o limite do conjunto de funções de base completo do que a energia de correlação eletrónica.

$$E_{XY}^{\infty} = \frac{E_Y \cdot Y^a - E_X \cdot X^a}{Y^a - X^a} \quad (7.8)$$

7.8. Métodos compósitos para cálculo de energias

Neste trabalho, foram usados três métodos compósitos que resultam das chamadas teorias de *Gaussian* [25,26] (G3 [27], G3(MP2) [28] e G4 [29]) e o CBS-APNO [30], em que CBS significa conjunto de funções de base completo.

Na tabela 7.1, estão registadas algumas diferenças entre os quatro métodos. A maior diferença entre o G3 e o G3(MP2) é que este último usa apenas energias calculadas com MP2 para fazer a extrapolação do conjunto de funções de base, enquanto o G3 usa energias calculadas com MP4. Quanto ao G4, este usa geometrias calculadas por DFT com um conjunto de funções de base maior, em vez de geometrias MP2 com um conjunto de funções de base reduzido, como no caso do G3. O G4 recorre também ao CCSD(T)/6-31G(d) como o nível de teoria mais elevado, em vez de QCISD(T)/6-31G(d), como o método G3, e possui, adicionalmente, uma extrapolação da energia de HF para o limite do conjunto de funções de base completo, usando uma extrapolação de dois pontos com funções de base de Huzinaga e Dunning (aug-cc-pVXZ) [9-11]. Os três métodos baseados na teoria de *Gaussian* possuem ainda uma correção energética de alto nível, específica para cada um, obtida por parametrização com dados energéticos experimentais. Em relação a estes métodos, o CBS/APNO utiliza geometrias calculadas com um método muito exato para tratar a correlação eletrónica, QCISD/6-311G(d,p), e o seu nível de teoria mais elevado possui um conjunto de funções de base mais completo, QCISD(T)/6-311+G(2df,p). Contudo, ao contrário dos outros três métodos, este não é parametrizado com energias experimentais.

Tabela 7.1. Componentes dos cálculos de G3, G3(MP2), G4 e CBS/APNO.

Componentes	G3	G3(MP2)	G4	CBS/APNO
Geometria	MP2(Full)/6-31G(d)	MP2(Full)/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(2df,p)	QCISD/6-311G(d,p)
Nível de teoria mais elevado	QCISD(T)/6-31G(d)	QCISD(T)/6-31G(d)	CCSD(T)/6-31G(d)	QCISD(T)/6-311+G(2df,p)
Extrapolação de funções difusas	MP4/6-31+G(d) – MP4/6-31G(d)	MP2/6-31+G(d) – MP2/6-31G(d)	MP4/6-31+G(d) – MP4/6-31G(d)	---
Extrapolação de funções polarizáveis	MP4/6-31G(2df,p) – MP4/6-31G(d)	MP2/6-31G(2df,p) – MP2/6-31G(d)	MP4/6-31G(2df,p) – MP4/6-31G(d)	---
Extrapolação extra com MP2	Sim	Sim	Sim	Sim
Extrapolação para o limite de HF	Não	Não	Sim	Não
Energia vibracional do ponto zero	HF/6-31G(d)	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(2df,p)	HF/6-311G(d,p)

Estes quatro métodos possuem a seguinte ordem relativamente ao custo computacional: G3(MP2) < G3 \approx G4 < CBS-APNO. Quanto à qualidade dos resultados,

podem ser organizados, genericamente, da seguinte forma: $G3(\text{MP2}) < G3 \approx \text{CBS-APNO} < G4$.

7.9. Erro de sobreposição de conjuntos de funções de base

O erro da sobreposição de conjuntos de funções de base [31] está associado à interação entre duas moléculas, ou partes diferentes da mesma molécula, em cálculos com conjuntos de funções de base relativamente incompletos. Quando duas moléculas se aproximam uma da outra, o movimento dos seus eletrões vai-se influenciar mutuamente, observando-se uma estabilização devido ao aumento da correlação eletrónica. Com a diminuição da distância entre as moléculas e o aumento de sobreposição das orbitais, vai haver transferência de densidade eletrónica de uma molécula para as orbitais livres da outra. Este efeito vai gerar uma estabilização do dímero ainda mais pronunciada até se atingir uma distância de equilíbrio entre as duas moléculas. Contudo, a determinado momento da aproximação das moléculas, o número de orbitais desocupadas é insuficiente para a densidade eletrónica existente e os eletrões das duas moléculas começam a repelir-se mutuamente, aumentando a componente repulsiva. Quando se usa um conjunto de funções de base relativamente pequeno para descrever a energia de interação, a distâncias muito pequenas, cada molécula vai usar demasiado o conjunto de funções de base da outra e obtém-se uma estabilização que, na realidade, não existe. Esta contribuição atrativa extra para a energia de interação de um complexo é conhecida como erro de sobreposição de conjuntos de funções de base.

Para corrigir este erro, recorre-se a um método chamado de *counterpoise* [31], que quantifica o efeito deste conjunto de funções de base adicional na energia de um dímero. Neste método, calcula-se a energia de cada monómero apenas com o seu próprio conjunto de funções de base, $E(A_{\text{funções A}})$ e $E(B_{\text{funções B}})$, e com o conjunto de funções de base do dímero, $E(A_{\text{funções AB}})$ e $E(B_{\text{funções AB}})$. Sabendo esta diferença para cada monómero, $\Delta_{\text{counter}}E(A + B)$, é possível subtraí-la à energia de dimerização, $\Delta_{\text{dim}}E(\text{AB})$. Este procedimento, é traduzido pelas expressões (7.9) a (7.11), em que a energia de interação entre dois monómeros A e B para formar o complexo AB, $\Delta_{\text{dim}}E(\text{AB})$, é definida pela expressão (7.9), a correção de *counterpoise*, $\Delta_{\text{corr}}E(A + B)$, pode ser definida pela expressão (7.10), e a energia de interação dos monómeros corrigida com *counterpoise*, $\Delta_{\text{dim}}E(\text{AB}, \text{corrigida})$, é definida pela expressão (7.11).

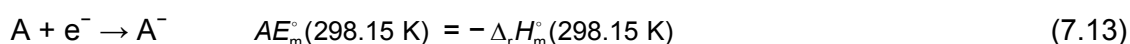
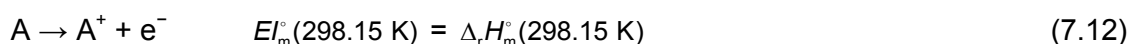
$$\Delta_{\text{dim}}E(\text{AB}) = E(\text{AB}) - E(\text{A}) - E(\text{B}) \quad (7.9)$$

$$\Delta_{\text{counter}}E(A + B) = [E(A_{\text{funções AB}}) - E(A_{\text{funções A}})] + [E(B_{\text{funções AB}}) - E(B_{\text{funções B}})] \quad (7.10)$$

$$\Delta_{\text{dim}}E(\text{AB, corrigida}) = \Delta_{\text{dim}}E(\text{AB}) - \Delta_{\text{counter}}E(\text{A} + \text{B}) \quad (7.11)$$

7.10. Energias de ionização e afinidades eletrónicas

As energias de ionização (EI) e afinidades eletrónicas (AE) molares padrão, à temperatura de referência de 298.15 K, foram calculadas considerando as reações (7.12) e (7.13), respetivamente, em que A representa um determinado composto.



Estas duas propriedades foram calculadas de um modo adiabático [32], ou seja, considerou-se a energia necessária para remover ou adicionar um eletrão à molécula neutra no seu nível eletrónico, vibracional e rotacional de menor energia, para se obter um ião também no seu nível eletrónico, vibracional e rotacional de menor energia. Isto acontece dado que a geometria do ião foi otimizada durante o cálculo das suas propriedades. A outra hipótese seria calcular estas propriedades de um modo vertical [32], em que o ião adota a mesma geometria da molécula neutra no seu estado fundamental. Para isso, seria necessário calcular a energia do ião, a partir da geometria da molécula neutra sem proceder à sua otimização. As energias de ionização ou afinidades eletrónicas verticais advêm do princípio de Franck-Condon que, em termos clássicos, significa que as transições eletrónicas ocorrem num período de tempo muito menor quando comparado com o movimento dos núcleos [33].

7.11. Métodos usados no âmbito deste trabalho

No âmbito deste trabalho foram calculadas computacionalmente várias propriedades, tais como entalpias e energias de Gibbs de reação, geometrias, desvios químicos, propriedades eletrónicas obtidas pela teoria quântica dos átomos em moléculas (QTAIM), diferença de energia entre a orbital molecular ocupada de maior energia e a orbital molecular não ocupada de menor energia (energia HOMO-LUMO), cargas de Mulliken, análise de orbitais naturais de ligação (NBO), energias potenciais de rotação interna, energias de dimerização e frequências de vibração. Os métodos usados no cálculo destas propriedades variaram consoante o assunto abordado, conforme indicado na tabela 7.2. Os

valores obtidos são apresentados no capítulo 8 (Resultados obtidos) e discutidos no capítulo 9 (Discussão dos resultados).

Tabela 7.2. Métodos e propriedades analisadas durante a discussão dos resultados, para cada assunto.

Propriedade	Método
<i>Aminopirimidinas: Relação entre Estabilidade e Aromaticidade (abordado em 9.2)</i>	
Geometrias	Otimização com MP2/6-311++G(d,p)
Entalpias de reação	Frequências MP2/6-311++G(d,p)
Desvios Químicos	GIAO//MP2/6-311++G(d,p)
Análise de QTAIM	MP2/6-311++G(d,p)
Cargas de Mulliken	MP2/6-311++G(d,p)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]
<i>Derivados da Pirimidina Substituídos com os Grupos Amina e Metilo: Uma Comparação da sua Aromaticidade com o Benzeno, a Piridina e a Pirimidina (abordado em 9.3)</i>	
Geometrias	Otimização com MP2(Full)/6-31G(d)
Entalpias de reação	G3
Desvios Químicos	Método das orbitais atômicas que incluem os vetores (GIAO) com B3LYP/6-311++G(2df,2p)
Análise de QTAIM	MP2(Full)/6-31G(d)
Energia HOMO-LUMO	MP2(Full)/G3Large
Análise das frequências	Otimização e frequências B3LYP/6-311+G(2df,p)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Otimização e frequências B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]
<i>Da 2-Hidroxipiridina à 4(3H)-Pirimidinona: Como Controlar o Equilíbrio Tautomérico? (abordado em 9.4)</i>	
Geometrias	Otimização com MP2(Full)/6-31G(d)
Análise de efeitos do solvente	Geometrias MP2(Full)/6-31G(d) e energias SCS-MP2/aug-cc-pVTZ, no estado gasoso e usando água como solvente contínuo (modelo contínuo polarizável [35])

..../..

Entalpias e energias de Gibbs de reação	G3; CBS-APNO; e MP2, SCS-MP2 e CCSD(T) com cc-pVTZ e aug-ccpVTZ, usando geometrias MP2(Full)/6-31G(d) e correções térmicas para 298.15 K com HF/6-31G(d)
Análise de NBO	MP2/aug-cc-pVTZ
Desvios Químicos	GIAO//B3LYP/6-311++G(2df,2p)
Análise de QTAIM	MP2(Full)/6-31G(d)
Cargas de Mulliken	MP4/6-31+G(2df,p)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]

4-Hidroxipirimidina/4(3H)-Pirimidinona: Efeitos Substituintes (abordado em 9.5)

Geometrias	Otimização com MP2(Full)/6-31G(d)
Entalpias de reação	G3
Desvios Químicos	GIAO//B3LYP/6-311++G(2df,2p)
Análise de QTAIM	MP2(Full)/6-31G(d)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]

Será o Uracilo Aromático? (abordado em 9.6)

Geometrias	Otimização MP2(Full)/6-31G(d)
Entalpias de reação	G3, G3(MP2), CBS-APNO e B3LYP/6-311+G(2df,p)
Análise de efeitos do solvente	G3 com água como solvente contínuo (modelo contínuo polarizável [35])
Desvios Químicos	GIAO//B3LYP/6-311++G(2df,2p)
Análise de QTAIM	MP2(Full)/6-31G(d)
Entalpias de dimerização	G3(MP2)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]
$\Delta_{298.15K}^T H_m^{\circ}$	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9938 [34]

..../..

../..

2,4-Dimetoxipirimidina/1,3-dimetiluracilo: Entalpia de Tautomerização, Aromaticidade e Interações não-covalentes (abordado em 9.7)

Entalpias de reação	G3, G3(MP2) e CBS-APNO
Energias de dimerização	Otimização com M06-2X/6-311++G(d,p) e corrigidas com counterpoise
$\Delta_{298.15K}^T H_m^o$	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9938 [34]

Tautomerismo da 2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e na 4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina: Uma Abordagem Energética (abordado em 9.8)

Geometrias	Otimização com MP2(Full)/6-31G(d)
Análise dos confórmeros e tautómeros	G3 e G4

Aspetos Energéticos do Tautomerismo, Aromaticidade e Interações não-covalentes da 2-Mercaptopiridina, 2-Mercaptopirimidina e Ditiouracilo (abordado em 9.9)

Geometrias	Otimização com MP2(Full)/6-31G(d)
Entalpias de reação	G3
Entalpias de dimerização	G3(MP2)

Estudo Termoquímico de Aminometoxipirimidinas: Deslocalização Eletrónica e Pontes de Hidrogénio (abordado em 9.10)

Geometrias	Otimização B3LYP/6-311+G(2df,p)
Energias de Gibbs para análise conformacional	Frequências B3LYP/6-311+G(2df,p)
Entalpias de reação	Frequências B3LYP/6-311+G(2df,p)
Desvios Químicos	GIAO//B3LYP/6-311++G(2df,2p)
Análise de QTAIM	B3LYP/6-311+G(2df,p)
$C_{p,m}^o$ (g, 298.15 K)	Frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]

9.10. Relação entre Energia e Estrutura em Clorometoxipirimidinas (abordado 9.11)

Geometrias	Otimização B3LYP/6-311+G(2df,p)
------------	---------------------------------

../..

..../..

Energias de Gibbs para análise conformacional	Frequências B3LYP/6-311+G(2df,p)
Entalpias de reação	Frequências B3LYP/6-311+G(2df,p)
Desvios Químicos	GIAO//B3LYP/6-311++G(2df,2p)
Análise de QTAIM	B3LYP/6-311+G(2df,p)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]

Estudo Termoquímico de Aminodicloropirimidinas: Um Teste ao G3 e ao G4 (abordado em 9.12)

Entalpias de reação	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p); e G3 e G4
Análise de QTAIM	B3LYP/6-311+G(2df,p)
$C_{p,m}^{\circ}$ (g, 298.15 K)	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9686 [34]

Entropias de Sublimação: Simetria e Flexibilidade (abordado em 9.13)

Energias potenciais de rotação interna	Otimização com B3LYP/6-311+G(2df,p)
--	-------------------------------------

Interações Não-Covalentes em Bromopirimidinas (abordado em 9.14)

Geometrias dos monómeros e dímeros	Otimização M06-2X/6-31+G(d,p)
Energias de Dimerização	Energias com M06-2X/aug-cc-pVDZ e wB97XD/aug-cc-pVDZ corrigidas com counterpoise
Desvios Químicos	GIAO//B3LYP/6-311++G(2df,2p)
$\Delta_{298.15K}^T H_m^{\circ}$	Otimização e frequências com B3LYP/6-311+G(2df,p), escaladas com um fator de 0.9938 [34]

7.12. Programas

Todos os cálculos foram realizados recorrendo ao programa Gaussian 03 [36], exceto aqueles que envolveram os métodos M06-2X, wB97XD e G4, para os quais foi usado o programa Gaussian 09 [37].

A análise de densidade eletrónica dentro da teoria de QTAIM foi realizada recorrendo ao programa AIMAll [38], a partir de geometrias otimizadas recorrendo ao programa Gaussian 03.

Referências

- [1] T. Helgaker, P. Jørgensen, J. Olsen, *Molecular Electronic-Structure Theory*, Wiley, Sussex, UK, 2002 (Capítulos 4, 5, 8 e 13).
- [2] I.N. Levine, *Physical Chemistry*, 6a edição, McGraw-Hill International Edition, NY, USA, 2009 (Capítulos 18, 19 e 21).
- [3] D.A. McQuarrie, J.D. Simon, *Physical Chemistry: A Molecular Approach*, University Science Books, Sausalito, California, 1997 (Capítulos 17 e 18).
- [4] K.K. Irikura, 'Appendix B, Essential Statistical Thermodynamics', em: K.K. Irikura, D.J. Frurip (Ed.), *Computational Thermochemistry: prediction and estimation of molecular thermodynamics*, ACS, Washington, DC, USA, 1998 (Capítulo 22).
- [5] D.C. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, Wiley-Interscience, New York, USA, 2001 (Capítulo 33).
- [6] E. Clementi, C.C.J. Rootham, M. Yoshimine, *Phys. Rev.* 127 (1962) 1618–1620.
- [7] J.S. Binkley, J.A. Pople, W.J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 939–947.
- [8] W.J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 2257–2261.
- [9] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.* 42 (1965) 1293–1302.
- [10] T.H. Dunning jr, *J. Chem. Phys.* 53 (1970) 2823–2833.
- [11] T.H. Dunning jr, *J. Chem. Phys.* 55 (1971) 716–724.
- [12] P.-O. Löwdin, *Adv. Chem. Phys.* 2 (1959) 207–322.
- [13] C. Møller, M.S. Plesset, *Phys. Rev.* 46 (1934) 618–622.
- [14] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* 118 (2003) 9095–9102.
- [15] S. Grimme, L. Goerigk, R.F. Fink, *WIREs Comp. Mol. Sc.* 2 (2012) 886–906.
- [16] J.A. Pople, R. Krishnan, H.B. Schlegel, J.S. Binkley, *Int. J. Quantum Chem.* 14 (1978) 545–560.
- [17] J.A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* 87 (1987) 5968–5975.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136 (1964) B864–B71.
- [19] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [20] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 120 (2008) 215–241.
- [21] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 6615–6620.
- [22] A. Halkier, T. Helgaker, P. Jørgensen, W. Klopper, J. Olsen, *Chem Phys Lett* 302 (1999) 437–446.
- [23] D. Feller, *J Chem Phys* 98 (1993) 7059–7071.
- [24] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 6624–6627.
- [25] J.A. Pople, M. Head-Gordon, D.J. Fox, K. Raghavachari, L.A. Curtiss, *J. Chem. Phys.* 90 (1989) 5622–5629.
- [26] L.A. Curtiss, C. Jones, G.W. Trucks, K. Raghavachari, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 93 (1990) 2537–2545.
- [27] L.A. Curtiss, K. Raghavachari, P.C. Redfern, V. Rassolov, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 109 (1998) 7764–7776.
- [28] L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, V. Rassolov, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 4703–4709.
- [29] L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 084108.
- [30] J.W. Ochterski, G.A. Petersson, J.A. Montgomery Jr., *J. Chem. Phys.* 104 (1996) 2598–2619.
- [31] S.F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* 19 (1970) 553–556.
- [32] S.G. Lias, J.E. Bartmess, *Gas-Phase Ion Thermochemistry*, in: *NIST Chemistry WebBook*, NIST Standard Reference Database Number 69, Eds. P.J. Linstrom and W.G. Mallard, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, <http://webbook.nist.gov>, (Março 2012).
- [33] J. W. Verhoeven, *Pure Appl. Chem.* 12 (1996) 2223–2286.
- [34] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 11683–11700.
- [35] G. Scalmani, M.J. Frisch, *J. Chem. Phys.* 131 (2010) 1141101–11411015.
- [36] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K.

- Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian 03, Revision C.01, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2004.
- [37] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [38] T.A. Keith, AIMAll (Version 11.06.19), TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2011 (aim.tkgristmill.com).

8. RESULTADOS OBTIDOS

8. Resultados Obtidos.

Na primeira parte deste capítulo (parte A), são apresentados os resultados experimentais de calorimetria de combustão, efusão de Knudsen, microcalorimetria Calvet e calorimetria diferencial de varrimento. Na segunda parte deste capítulo (parte B) são apresentados os resultados obtidos com recurso à química computacional.

Parte A. Estudos Experimentais.

8.1. Calorimetria de Combustão.

Os fundamentos, formalismo e significados dos símbolos relacionados com os estudos de calorimetria de combustão são descritos no capítulo de 3 desta dissertação.

8.1.1. Equivalente energético do calorímetro.

Os calorímetros de combustão foram calibrados com ácido benzoico, padrão termoquímico, NBS Standard Reference Material 39j, conforme descrito na secção 3.4.2, cuja energia mássica nas condições de certificação é $\Delta_c u = -(26434 \pm 3) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ [1].

8.1.1.1. Calorímetro de bomba estática.

O calorímetro de combustão em bomba estática foi usado na determinação de energias mássicas de combustão de compostos contendo apenas átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio e azoto, e encontra-se descrito na secção 3.11. O seu equivalente energético foi obtido, por outros investigadores [2], como sendo $\varepsilon_{\text{cal}} = (15995.3 \pm 2.0) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$, para uma massa base de água do calorímetro de 3119.6 g. Na tabela 8.1, são apresentados os resultados da confirmação do equivalente energético do calorímetro efetuada neste trabalho.

Tabela 8.1. Ensaios para confirmar o equivalente energético do calorímetro de combustão de bomba estática.

Experiência	1	2	3	4	5
$m(\text{AB}) / \text{g}$	0.95132	0.71669	0.52551	0.93475	1.18368
$m(\text{alg}) / \text{g}$	0.00214	0.00224	0.00280	0.00225	0.00261
T_i / K	298.1508	298.1520	198.1509	298.1507	298.1515
T_f / K	299.8177	299.4434	299.1427	299.7907	300.1873
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	1.57440	1.18580	0.86977	1.54575	1.95674
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15.62	15.34	14.88	41.33	15.90
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	16.65	16.11	15.44	22.64	17.18
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	+ 0.1	+ 0.5	+ 0.6	- 0.5	+ 0.1
$\Delta_c U(\text{AB}) / \text{J}$	25166.27	18958.81	13890.56	24708.83	31289.95
$\Delta_c U(\text{alg}) / \text{J}$	34.75	36.38	45.47	36.54	42.39
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	2.74	0.51	0.37	0.96	2.15
$\Delta U(\text{C}) / \text{J}$	0.99	1.65	0.00	2.31	0.00
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.12	0.98	0.89	0.84	0.85
$-\Delta U(\text{PBI})^a / \text{J}$	25203.99	18995.03	13937.29	24744.85	31335.34
$\varepsilon_{\text{cal}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15991.56	16000.54	16006.16	15993.79	15996.45

^a $\Delta U(\text{PBI})$ inclui $\Delta U(\text{ign})$.

8.1.1.2. Calorímetro de bomba rotativa NPL.

O calorímetro de combustão em bomba rotativa NPL foi usado na determinação de energias mássicas de combustão de compostos contendo átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio, azoto, e, ainda, cloro, bromo ou enxofre, e encontra-se descrito na secção 3.12. O seu equivalente energético foi determinado, por outros investigadores [3], como sendo $\varepsilon_{\text{cal}} = (20361.4 \pm 0.6) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$, para uma massa base de água do calorímetro de 3969.2 g. Na tabela 8.2, são apresentados os resultados obtidos durante a confirmação do equivalente energético do calorímetro efetuada neste trabalho.

Após a manutenção do sistema, foi redeterminado o equivalente energético do calorímetro, como sendo $\varepsilon_{\text{cal}} = (20349.2 \pm 1.0) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$, para a mesma massa base de água, cujos resultados são apresentados na tabela 8.3. Este equivalente energético foi usado na determinação da energia mássica do ditiouracilo.

Tabela 8.2. Ensaios para confirmar o equivalente energético do calorímetro de bomba rotativa NPL.

Experiência	1	2	3	4
$m(\text{AB}) / \text{g}$	0.80174	0.70077	0.70714	0.80348
$m(\text{alg}) / \text{g}$	0.00213	0.00184	0.00258	0.00218
T_i / K	297.1701	297.1657	297.1959	297.0682
T_f / K	298.2448	298.1718	298.1490	298.1473
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	1.04289	0.91075	0.91928	1.04427
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15.32	15.20	15.21	15.32
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	16.19	15.96	15.97	16.19
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-3.7	0.0	2.1	0.6
$\Delta_c U(\text{AB}) / \text{J}$	21192.63	18523.48	18692.00	21238.67
$\Delta_c U(\text{alg}) / \text{J}$	34.59	29.88	41.90	35.40
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	1.19	0.69	0.42	0.56
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.22	1.22	1.22	1.22
$-\Delta U(\text{PBI})^a / \text{J}$	21229.63	18555.27	18735.54	21275.85
$\varepsilon_{\text{cal}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20356.64	20358.48	20356.70	20356.09

^a $\Delta U(\text{PBI})$ inclui $\Delta U(\text{ign})$.

Tabela 8.3. Redeterminação do equivalente energético do calorímetro de bomba rotativa NPL.

	1	2	3	4	5	6
$m(\text{AB}) / \text{g}$	0.86895	0.74704	0.78614	0.75929	0.74921	0.77636
$m(\text{alg}) / \text{g}$	0.00268	0.00306	0.00242	0.00277	0.00283	0.00285
T_i / K	296.9706	297.1493	297.0941	297.1472	297.1382	297.1275
T_f / K	298.1365	298.1494	298.1509	298.1688	298.1467	298.1714
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	1.13052	0.97202	1.02227	0.98776	0.97454	1.01016
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15.40	15.25	15.30	15.27	15.26	15.29
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	16.34	16.06	16.15	16.09	16.06	16.13
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-1.1	1.1	0.4	0.3	0.6	0.3
$\Delta_c U(\text{AB}) / \text{J}$	22969.47	19746.80	20780.44	20070.62	19803.94	20521.70
$\Delta_c U(\text{alg}) / \text{J}$	43.52	49.69	39.30	44.98	45.96	46.28
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	0.52	0.45	0.41	0.55	0.41	0.78
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.22	1.22	1.22	1.22	1.22	1.22
$-\Delta U(\text{PBI})^a / \text{J}$	23014.73	19798.17	20821.37	20117.38	19851.53	20569.98
$\varepsilon_{\text{cal}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20346.89	20348.23	20350.84	20350.16	20352.42	20346.56

$$\varepsilon_{\text{cal}} = (20349.18 \pm 1.0) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$$

^a $\Delta U(\text{PBI})$ inclui $\Delta U(\text{ign})$.

8.1.1.3. Calorímetro de bomba rotativa LUND.

O calorímetro de combustão em bomba rotativa LUND foi usado na determinação de energias mássicas de combustão de compostos contendo átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio, azoto e flúor, e encontra-se descrito na secção 3.13. O seu equivalente energético foi determinado, por outros investigadores [4], como sendo $\varepsilon_{\text{cal}} = (25146.4 \pm 1.3) \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$, para uma massa base de água do calorímetro de 5222.5 g. Na tabela 8.4, são apresentados os resultados relativos a um ensaio de confirmação do equivalente energético do calorímetro efetuada neste trabalho.

Tabela 8.4. Confirmação do equivalente energético do calorímetro de bomba rotativa LUND.

Experiência	1
$m(\text{AB}) / \text{g}$	0.78515
$m(\text{alg}) / \text{g}$	0.00281
T_i / K	297.3107
T_f / K	273.1500
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.82711
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	13.38
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	14.22
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-2.8
$\Delta_c U(\text{AB}) / \text{J}$	20755.34
$\Delta_c U(\text{alg}) / \text{J}$	45.63
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	0.85
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.17
$-\Delta U(\text{PBI})^a / \text{J}$	20796.40
$\varepsilon_{\text{cal}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	25141.80

^a $\Delta U(\text{PBI})$ inclui $\Delta U(\text{ign})$.

8.1.2. Energia mássica dos compostos estudados.

Na tabela 8.4 é apresentado, para cada composto estudado, o calorímetro usado na combustão dos compostos e respetiva contante de calibração.

Tabela 8.5. Calorímetro usado no estudo de calorimetria de combustão de cada composto e respetiva contante de calibração.

Composto	Calorímetro de Combustão	$\frac{\varepsilon(\text{cal})}{\text{J} \cdot \text{K}^{-1}}$
2,4-Diaminopirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2,4,6-Triaminopirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2-Amino-4-metilpirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
4(3H)-pirimidinona	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
4-Amino-6-metoxipirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2-Cloro-4-metoxipirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
2-Bromopirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
5-Bromopirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
5-Amino-4,6-dicloro-pirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
5,6-Dihidrouracilo	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2,4-Dimetoxipirimidina	Bomba Estática	15995.3 ± 2.0
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	Bomba Rotativa LUND	25146.4 ± 1.3
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	Bomba Rotativa LUND	25146.4 ± 1.3
2-Mercaptopiridina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
2-Mercaptopirimidina	Bomba Rotativa NPL	20361.4 ± 0.6
Ditiouracilo	Bomba Rotativa NPL	20349.2 ± 1.0

Nas tabelas 8.6 a 8.29, são apresentados os resultados experimentais da combustão dos compostos estudados, incluindo o valor médio da energia mássica de combustão padrão ($p^\circ = 0.1 \text{ MPa}$) e o respetivo desvio padrão da média. Os valores de $\Delta U(\text{PBI})$ incluem $\Delta U(\text{ign})$.

Para cada composto foi assumido um fator de compressibilidade de $(\partial u / \partial p)_T = -0.2 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{MPa}^{-1}$, a $T = 298.15 \text{ K}$, um valor típico para compostos orgânicos [5].

Neste laboratório, em experiências de calorimetria de combustão em bomba estática é usual determinar-se a quantidade de CO_2 formado durante a reação de combustão através

da sua recolha em tubos de absorção contendo Ascarite. Contudo, para se alcançar uma precisão adequada a um estudo de termoquímica é necessário que o aumento de massa dos tubos de absorção seja de 2 ou 3 g [6]. Devido à elevada quantidade relativa de outros elementos para além do carbono presentes na fórmula química dos compostos estudados, seria necessário queimar uma quantidade de composto em cada ensaio não adequada às condições experimentais ou possuir uma quantidade total de composto que não se encontrava disponível. Por esta razão, similarmente ao que é feito em calorimetria de combustão em bomba rotativa neste laboratório, recorreu-se apenas à examinação do interior da bomba e pesagem do carbono presente no cadinho (se necessário) para verificar se a reação foi completa.

Tabela 8.6. Energia mássica de combustão padrão da 2,4-diaminopirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.7. Energia mássica de combustão padrão da 2,4,6-triaminopirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.8. Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4-metilpirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.11. Energia mássica de combustão padrão da 4(3*H*)-pirimidinona, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.12. Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-6-metoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.78278	0.78104	0.73951	0.60177	0.83326	0.98075
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00244	0.00256	0.00205	0.00195	0.00197	0.00200
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.05121	0.06266	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
T_i / K	298.1508	298.1507	298.1511	298.1514	298.1520	298.1506
T_f / K	299.4488	299.4614	299.3166	299.1282	299.4457	299.6476
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	1.18845	1.20292	1.05348	0.85757	1.18659	1.39579
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15.62	15.40	15.27	15.31	15.63	15.83
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15.97	15.71	15.52	15.52	15.94	16.26
$\alpha(\text{cal})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	15994.88	15992.79	15991.95	15996.56	15992.37	15991.12
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-0.1	-0.6	-0.8	+0.3	-0.7	-1.0
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	19027.13	19255.80	16862.40	13730.35	18994.12	22341.79
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	39.63	41.57	33.29	31.67	31.99	32.48
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	1172.89	1434.93	0.00	0.00	0.00	0.00
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	79.40	85.37	79.40	64.48	85.97	94.92
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	0.96	1.15	1.15	1.13	1.18	1.15
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	16.04	16.13	14.00	11.35	15.91	19.01
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	22636.21	22633.67	22630.81	22637.97	22634.29	22631.03

$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (22634.0 \pm 1.2) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.13. Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.14. Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.15. Energia mássica de combustão padrão da 2-cloro-4-metoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.73677	1.03161	0.84737	0.98653	0.98486	1.04819
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00227	0.00212	0.00228	0.00225	0.00264	0.00239
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.03314	0.03276	0.03292	0.03153	0.03237	0.03298
T_i / K	297.4324	297.1671	297.3225	297.2120	297.2048	297.1733
T_f / K	298.1645	298.1629	298.1543	298.1653	298.1581	298.1832
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.69687	0.96003	0.79606	0.91792	0.91696	0.97548
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	95.95	96.27	96.07	96.22	96.22	96.29
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	94.17	94.46	94.30	94.38	94.42	94.50
$\varepsilon(\text{calor})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20361.4	20360.56	20368.93	20364.33	20361.4	20368.09
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	0.0	-0.2	+1.8	+0.7	0.0	+1.6
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	14255.04	19638.10	16290.31	18780.08	18757.76	19961.49
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	36.86	34.43	37.03	36.54	42.87	38.81
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	758.93	750.25	753.90	722.15	741.34	755.28
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	38.09	65.07	49.07	58.03	59.22	68.66
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	217.00	286.74	240.02	279.38	268.50	285.45
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) / \text{J}$	0.20	0.57	0.28	0.39	0.44	0.38
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11
$-\Delta U(\text{C}) / \text{J}$	8.25	11.55	0.00	0.00	9.57	0.00
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	28.16	37.54	31.75	36.13	36.10	38.11
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	17894.39	17908.95	17912.20	17888.42	17889.71	17911.64

$$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (17900.9 \pm 4.6) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$$

Tabela 8.16. Energia mássica de combustão padrão da 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.77183	0.73477	0.73098	0.77561	0.90868	0.90044
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00245	0.00233	0.00213	0.00231	0.00209	0.00266
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.03328	0.03437	0.03322	0.03421	0.03330	0.03179
T_i / K	297.4002	297.4246	297.4344	297.4093	297.2846	297.2970
T_f / K	298.1519	298.1440	298.1474	298.1622	298.1528	298.1584
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.71504	0.68288	0.67790	0.71824	0.83250	0.82533
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	75.08	75.04	75.03	75.08	75.24	75.23
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	74.09	74.05	74.04	74.10	74.22	74.18
$\varepsilon(\text{calor})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20359.73	20366.84	20377.3	20360.98	20370.6	20353.03
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-0.4	+1.3	+3.8	-0.1	+2.2	-2.0
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	14610.62	13958.28	13863.55	14676.91	17020.09	16858.97
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	39.79	37.84	34.59	37.51	33.94	43.20
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	762.24	787.03	760.76	783.38	762.59	728.09
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	47.64	44.66	45.01	46.45	51.94	47.76
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	156.79	147.83	148.79	152.63	181.43	180.47
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) / \text{J}$	0.28	0.23	0.26	0.10	0.33	0.26
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.12	1.11	1.12	1.11	1.11	1.11
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	23.89	22.94	22.78	24.05	27.56	27.33
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	17594.54	17580.67	17581.00	17576.86	17566.47	17582.36

$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (17580.3 \pm 3.7) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.17. Energia mássica de combustão padrão da 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.66088	0.77841	0.68867	0.87978	0.63689	0.73579
$m^i(\text{alg}) / \text{g}$	0.00251	0.00232	0.00211	0.00235	0.00221	0.00232
$m^{\text{II}}(\text{melinex}) / \text{g}$	0.03182	0.03163	0.03028	0.03266	0.03166	0.03446
T_i / K	297.4865	297.3887	297.4588	297.3041	297.5107	297.5107
T_f / K	298.1370	298.1403	298.1297	298.1451	298.1395	298.1395
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.61321	0.71679	0.63513	0.80595	0.59317	0.68347
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	74.95	75.08	74.98	75.20	74.92	75.04
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	74.05	74.13	74.07	74.22	73.94	74.03
$\varepsilon(\text{calor})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20362.66	20360.56	20363.49	20362.66	20362.66	20353.87
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	+0.3	-0.2	+0.5	+0.3	+0.3	-1.8
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	12531.48	14646.99	12980.02	16470.81	12121.88	13961.38
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	40.76	37.68	34.27	38.16	35.89	37.68
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	728.77	724.43	693.36	747.96	725.12	789.32
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	41.07	47.64	41.67	50.63	38.81	42.51
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	103.00	145.26	105.24	165.42	122.22	148.47
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) / \text{J}$	0.44	0.38	0.19	0.28	0.28	0.28
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.11	1.12	1.12	1.12	1.12
$-\Delta U(\text{C}) / \text{J}$	0.00	0.00	0.00	9.24	0.00	0.00
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	20.86	24.00	21.55	26.75	20.17	22.99
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	17547.18	17558.36	17546.49	17562.17	17553.09	17559.53

$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (17554.5 \pm 2.7) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.18. Energia mássica de combustão padrão da 2-bromopirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.86751	1.07318	1.00959	0.87557	0.98015	0.91556
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00279	0.00217	0.00212	0.00231	0.00237	0.00237
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.03486	0.03562	0.03614	0.03151	0.03517	0.03551
T_i / K	297.4887	297.3619	297.3963	297.4657	297.4344	297.4566
T_f / K	298.1558	298.1691	298.1613	298.1343	298.1769	298.1567
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.63188	0.77174	0.72874	0.63260	0.70783	0.66463
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	116.71	116.86	116.81	116.71	116.79	116.74
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	114.85	114.94	114.85	114.84	114.88	114.80
$\varepsilon(\text{calor})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20357.22	20359.31	20358.05	20360.98	20362.66	20367.68
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-1.0	-0.5	-0.8	-0.1	+0.3	+1.5
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	12936.01	15801.20	14919.78	12953.17	14494.87	13613.51
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	45.31	35.24	34.43	37.51	38.49	38.49
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	798.45	815.82	827.70	721.69	805.54	813.30
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	45.97	54.09	45.25	43.58	50.86	41.43
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	429.24	527.16	500.93	425.39	491.01	458.37
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtBr}_4) / \text{J}$	0.09	0.04	0.08	0.06	0.15	0.10
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.11	1.12	1.11	1.11	1.11
$\Delta U_\Sigma / \text{J}$	29.47	35.53	33.77	29.52	32.78	30.98
$-\Delta_c u^o / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	13357.17	13355.93	13349.60	13357.49	13340.86	13358.86

$-\langle \Delta_c u^o \rangle = (13353.3 \pm 2.8) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.19. Energia mássica de combustão padrão da 5-bromopirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.20. Energia mássica de combustão padrão da 2-amino-4,6-dicloropirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.78095	0.80014	0.80312	0.77751	0.80436	0.76530
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00213	0.00220	0.00226	0.00227	0.00236	0.00228
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.00000	0.03256	0.03240	0.03255	0.03214	0.03281
T_i / K	297.3738	297.5640	297.5677	297.1508	297.5687	297.5845
T_f / K	297.9107	298.1403	298.1469	298.1508	298.1486	298.1401
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.49294	0.54086	0.54419	0.52857	0.54536	0.52116
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	137.74	116.85	95.90	95.88	95.90	95.87
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	133.87	113.52	92.91	92.90	92.85	92.93
$\varepsilon(\text{cal})_{\text{corr}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20363.5	20355.5	20357.2	20359.3	20365.2	20363.9
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	+ 0.5	- 1.4	- 1.0	- 0.5	+ 0.9	+ 0.6
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	10105.87	11071.72	11129.38	10810.99	11157.67	10661.83
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	34.59	35.73	36.70	36.86	38.33	37.03
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	0.00	745.68	742.02	745.45	736.09	751.39
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	38.09	39.52	47.16	46.80	46.57	47.64
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	405.13	336.16	356.87	362.00	377.04	354.96
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) / \text{J}$	0.38	0.93	0.82	0.52	0.58	0.69
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11
$-\Delta U(\text{C}) / \text{J}$	44.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$\Delta U_\Sigma / \text{J}$	25.88	24.22	19.18	18.76	19.17	18.57
$-\Delta_c u^o / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	12352.07	12359.69	12360.08	12347.88	12357.51	12350.12

$-\langle \Delta_c u^o \rangle = (-12354.6 \pm 2.1) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.21. Energia mássica de combustão padrão da 4-amino-2,6-dicloropirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.81875	0.89503	0.94806	0.89310	0.73073	0.83885
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00249	0.00238	0.00220	0.00230	0.00252	0.00258
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.03635	0.03494	0.03467	0.03506	0.03446	0.03466
T_i / K	297.5104	297.5081	297.4734	297.5066	297.6046	297.5620
T_f / K	298.1513	298.1470	298.1443	298.1456	298.1406	298.1736
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.55436	0.60409	0.63668	0.60356	0.50059	0.57067
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	116.87	116.94	116.99	116.94	116.78	116.89
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	113.49	113.28	113.23	113.30	113.49	113.39
$\varepsilon(\text{calor})_{\text{corr}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20365.2	20358.5	20358.9	20363.9	20369.8	20327.5
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	+ 0.9	- 0.7	- 0.6	+ 0.6	+ 2.0	- 8.1
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	11353.62	12368.03	13035.63	12360.45	10254.41	11665.95
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	40.44	38.65	35.73	37.35	40.92	41.90
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	832.49	800.28	794.11	803.02	789.32	793.88
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	33.19	40.36	43.58	47.64	34.27	46.92
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	328.79	413.30	432.50	426.75	340.03	400.51
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) / \text{J}$	0.62	0.77	0.87	0.64	0.68	0.97
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.12	1.11	1.11	1.11	1.11
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	24.87	26.31	27.32	26.20	22.82	25.03
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	12327.47	12344.09	12342.53	12337.76	12352.50	12346.33

$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (-13324.90 \pm 3.5) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.22. Energia mássica de combustão padrão da 5-amino-4,6-dicloropirimidina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	1.02868	1.00327	1.08031	0.92753	1.05537	1.02320
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00220	0.00193	0.00236	0.00227	0.00251	0.00207
$m''(\text{melinex}) / \text{g}$	0.03340	0.03262	0.03259	0.03316	0.03389	0.03443
T_i / K	297.4277	297.4387	297.4387	297.4772	297.3948	297.4163
T_f / K	298.1718	298.1649	298.1649	298.1565	298.1591	298.1593
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.70983	0.69165	0.74267	0.64296	0.72881	0.70723
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	117.07	117.05	117.12	116.97	117.10	117.07
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	112.71	112.80	112.62	112.98	112.69	112.75
$\varepsilon(\text{cal})_{\text{corr}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20361.4	20363.9	20364.3	20367.7	20362.2	20372.3
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	0.0	+ 0.6	+ 0.7	+ 1.5	+ 0.2	+ 2.6
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	14535.18	14164.62	15209.69	13169.87	14924.53	14489.70
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	35.73	31.34	38.33	36.86	40.76	33.62
$\Delta U(\text{melinex}) / \text{J}$	764.87	747.05	746.37	759.39	776.06	788.63
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	55.40	56.60	64.83	52.18	62.92	57.55
$\Delta U(\text{As}_2\text{O}_3) / \text{J}$	645.39	619.46	696.60	554.18	672.59	639.31
$\Delta U(\text{H}_2\text{PtCl}_6) / \text{J}$	0.87	0.72	0.99	0.42	0.76	0.53
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.11	1.11	1.07	1.11	1.11
$-\Delta U(\text{C}) / \text{J}$	0.00	0.00	19.14	0.00	0.00	0.00
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	28.56	27.99	29.32	26.59	29.03	28.49
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	12641.79	12640.13	12637.47	12657.54	12642.40	12648.13

$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (-12644.60 \pm 3.0) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$

Tabela 8.27. Energia mássica de combustão padrão da 2-mercaptopiridina, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.56295	0.64370	0.58298	0.57194	0.60086	0.48651
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00238	0.00249	0.00268	0.00269	0.00240	0.00240
T_i / K	297.1408	297.1684	297.2448	297.2683	297.2305	297.3798
T_f / K	298.0147	298.1563	298.1430	298.1504	298.1547	298.1351
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.83332	0.95248	0.86292	0.84694	0.88888	0.72025
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	53.29	53.38	53.32	53.31	53.34	53.21
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	52.37	52.49	52.40	52.38	52.43	52.25
$\varepsilon(\text{cal})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20363.07	20368.93	20366.00	20360.98	20366.00	20371.86
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	0.4	1.8	1.1	-0.1	1.1	2.5
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	17012.41	19450.76	17619.17	17288.60	18149.26	14710.08
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	38.65	40.44	43.52	43.69	38.98	38.98
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	49.49	60.18	51.58	48.83	52.00	42.98
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11	1.12
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	15.09	15.83	15.30	15.20	15.48	14.23
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	30036.74	30036.21	30033.23	30039.65	30028.29	30038.21
$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (30035.4 \pm 1.7) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$						

Tabela 8.28. Energia mássica de combustão padrão da 2-mercaptopirimidina, a $T = 298.15$ K.

[illegible]

Tabela 8.29. Energia mássica de combustão padrão da ditiouracilo, a $T = 298.15$ K.

Experiência	1	2	3	4	5	6
$m(\text{comp}) / \text{g}$	0.49059	0.46492	0.48564	0.64866	0.55318	0.60319
$m'(\text{alg}) / \text{g}$	0.00271	0.00249	0.00260	0.00244	0.00236	0.00258
$m''(\text{Melinex}) / \text{g}$	0.03310	0.03392	---	---	---	---
$m''(n\text{-hexadecano}) / \text{g}$	---	---	0.13391	0.16056	0.13539	0.16164
T_i / K	297.5159	297.5704	297.2277	296.9897	297.2654	297.0449
T_f / K	298.1591	298.1841	298.1394	298.1513	298.2545	298.1560
$\Delta T_{\text{ad}} / \text{K}$	0.60724	0.57809	0.87560	1.12576	0.95699	1.07571
$\varepsilon_i / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	53.21	53.18	53.45	53.67	53.52	53.63
$\varepsilon_f / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	51.97	51.95	52.14	52.34	52.20	52.30
$\varepsilon(\text{cal})_{\text{corr.}} / \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$	20343.76	20347.11	20348.78	20350.87	20342.92	20348.78
$\Delta m(\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	-1.3	-0.5	-0.1	+0.4	-1.5	-0.1
$-\Delta U(\text{PBI}) / \text{J}$	12384.77	11792.09	17863.13	22969.54	19517.97	21946.01
$\Delta U(\text{alg}) / \text{J}$	44.01	40.44	42.22	39.63	38.33	41.90
$\Delta U(\text{Melinex}) / \text{J}$	758.06	776.84	---	---	---	---
$\Delta U(n\text{-hexadecano}) / \text{J}$	---	---	6313.91	7570.47	6383.69	7621.39
$\Delta U(\text{HNO}_3) / \text{J}$	17.91	17.55	58.69	69.07	61.43	65.31
$\Delta U(\text{ign}) / \text{J}$	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.11
$\Delta U(\text{C}) / \text{J}$	3.30	3.30	0.00	0.00	3.30	0.00
$\Delta U_{\Sigma} / \text{J}$	7.12	7.39	5.18	3.16	4.45	3.74
$-\Delta_c u^0 / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	23565.44	23559.26	23562.99	23567.37	23560.81	23564.17
$-\langle \Delta_c u^0 \rangle = (23563.30 \pm 1.2) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$						

8.1.3. Entalpias molares de formação padrão, no estado condensado.

Na tabela 8.30, encontram-se, para os compostos estudados, os valores das energias e entalpias molares de combustão padrão e das entalpias molares de formação padrão, no estado condensado, a $T = 298.15$ K. Estes resultados dizem respeito às reações de combustão cujas equações químicas gerais são representadas por (3.1), (3.3), (3.4) e (3.6), apresentadas no capítulo 3.

Tabela 8.30. Energias e entalpias molares de combustão padrão ($p^\circ = 0.1 \text{ MPa}$) e entalpias molares de formação padrão, dos compostos estudados, no estado cristalino, a $T = 298.15 \text{ K}$.

Composto	$-\Delta_c U_m^\circ(\text{cr,l})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H_m^\circ(\text{cr,l})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_f H_m^\circ(\text{cr,l})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
2,4-Diaminopirimidina (cr)	2434.9 ± 0.8	2433.7 ± 0.8	2.2 ± 0.9
2,4,6-Triaminopirimidina (cr)	2524.2 ± 1.3	2522.3 ± 1.3	-52.1 ± 1.3
2-Amino-4-metilpirimidina (cr)	2977.0 ± 1.4	2977.6 ± 1.4	9.6 ± 1.5
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina (cr)	3612.0 ± 1.5	3613.9 ± 1.5	-33.4 ± 1.7
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina (cr)	3605.9 ± 1.5	3607.8 ± 1.5	-39.5 ± 1.7
4(3H)-Pirimidinona (cr)	2009.5 ± 0.6	2008.3 ± 0.6	-137.4 ± 0.8
4-Amino-6-metoxipirimidina (cr)	2832.2 ± 1.0	2831.6 ± 1.0	-136.4 ± 1.2
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina (cr)	3313.6 ± 1.3	3313.0 ± 1.3	-334.3 ± 1.5
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (cr)	3313.0 ± 1.3	3312.4 ± 1.3	-334.9 ± 1.5
2-Chloro-4-metoxipirimidina (cr)	2587.7 ± 1.5	2586.5 ± 1.5	-119.3 ± 1.6
2-Chloro-4,6-dimetoxipirimidina (cr)	3069.3 ± 1.5	3068.1 ± 1.5	-317.0 ± 1.7
4-Chloro-2,6-dimetoxipirimidina (cr)	3064.8 ± 1.2	3063.6 ± 1.2	-321.5 ± 1.4
2-Bromopirimidina (cr)	2123.0 ± 1.0	2121.8 ± 1.0	141.0 ± 1.1
5-Bromopirimidina (cr)	2128.4 ± 1.1	2127.2 ± 1.1	146.4 ± 1.2
2-Amino-4,6-dicloropirimidina (cr)	2026.1 ± 0.9	2023.0 ± 0.9	-27.0 ± 1.0
4-Amino-2,6-dicloropirimidina (cr)	2021.2 ± 1.3	2018.1 ± 1.3	-31.9 ± 1.4
5-Amino-4,6-dicloropirimidina (cr)	2073.6 ± 1.1	2070.5 ± 1.1	20.5 ± 1.2
5,6-Dihidrouacilo (cr)	1940.1 ± 1.2	1938.9 ± 1.2	-492.6 ± 1.3
2,4-Dimetoxipirimidina (l)	3246.4 ± 1.3	3246.4 ± 1.3	-258.0 ± 1.5
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina (cr)	2131.0 ± 1.3	2127.3 ± 1.3	-806.4 ± 2.4
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina (cr)	2128.3 ± 1.3	2124.6 ± 1.3	-809.1 ± 2.4
2-Mercaptopiridina (cr)	3338.9 ± 0.6	3344.5 ± 0.6	60.4 ± 0.9
2-Mercaptopirimidina (cr)	2844.2 ± 0.8	2847.9 ± 0.8	100.2 ± 1.0
Ditiouracilo (cr)	3398.3 ± 1.1	3405.7 ± 1.1	56.0 ± 1.2

8.2. Técnica de efusão de Knudsen.

Os fundamentos e formalismo da técnica de efusão de Knudsen são descritos no capítulo 4 desta dissertação.

Nas tabelas 8.31 a 8.50, são apresentados os resultados experimentais da técnica de efusão de Knudsen obtidos para cada célula de efusão, onde T representa a temperatura média da experiência, p a pressão de vapor obtida, e $\Delta \ln(p/\text{Pa})$ o desvio dos resultados experimentais à equação de Clausius-Clapeyron, cuja qualidade do ajuste por regressão linear é dada pelo coeficiente de correlação apresentado, para cada composto, na tabela 8.51.

As características dos orifícios das células de efusão de Knudsen são apresentadas na secção 4.2.1.4, para o Knudsen de 3 células, e na secção 4.2.2.4, para o Knudsen de 9 células, no capítulo 4 (Técnica de efusão de Knudsen)

Tabela 8.31. Resultados de efusão de Knudsen da 2,4-diaminopirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / \text{Pa})$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	335.122	23646	0.0778	0.0775	0.0772	1.6	1.2	0.8
F2	338.178	23646	0.109	0.110	0.105	1.6	1.9	-2.9
F3	341.169	23646	0.150	0.145	0.141	0.2	-3.4	-5.7
F1	344.115	17548	0.212	0.208	0.202	3.2	1.2	-1.7
F2	347.174	17548	0.291	0.283	0.274	2.2	-0.4	-3.7
F3	350.169	17548	0.391	0.378	---	0.5	-2.7	---
F1	353.118	12561	0.554	0.535	0.532	5.2	1.6	1.1
F2	356.175	12561	0.740	0.736	0.697	3.3	2.8	-2.7
F3	359.161	12561	0.989	0.945	0.904	2.7	-1.9	-6.3

Tabela 8.32. Resultados de efusão de Knudsen da 2,4,6-triaminopirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	391.145	21493	0.0742	0.0731	0.0714	1.0	-0.5	-2.9
F2	393.149	21493	0.0948	0.0889	0.0851	6.0	-0.4	-4.8
F3	395.146	21493	0.110	0.107	0.100	2.0	-1.3	-7.5
F1	397.133	17736	0.141	0.131	0.124	7.3	0.2	-4.9
F2	399.131	17736	0.167	0.166	0.148	5.7	5.0	-6.6
F3	401.148	17736	0.200	0.188	0.186	4.8	-1.3	-2.2
F1	403.148	16066	0.247	0.237	0.215	7.5	3.4	-6.4
F2	405.154	16066	0.292	0.287	0.258	5.8	4.2	-6.2
F3	407.154	16066	0.345	0.316	0.319	4.5	-4.3	-3.3
F1	409.123	14294	0.393	0.407	0.375	-0.1	3.4	-4.7
F2	411.125	14294	0.484	0.487	0.439	3.0	3.6	-6.8
F3	413.149	14294	0.593	0.540	0.536	5.5	-3.8	-4.6

Tabela 8.33. Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4-metilpirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.

T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
		Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
288.138	10742	0.0602	0.0611	0.0579	3.84	5.35	0.02
290.246	21801	0.0783	0.0760	0.0719	3.38	0.32	-5.27
292.419	24211	0.101	0.0962	0.116	1.95	-3.35	-7.02
294.250	19200	0.125	0.123	0.151	0.03	-1.66	-3.49
296.107	14513	0.153	0.155	0.196	-2.35	-1.18	-4.54
298.369	14757	0.207	0.206	0.229	0.73	0.08	0.61
299.219	12295	0.238	0.233	---	4.61	2.51	---
302.218	10299	0.336	0.334	0.323	3.81	3.15	-0.16
304.249	11257	0.420	0.410	0.396	2.52	0.06	-3.38
306.142	7745	0.516	0.513	0.501	1.55	0.96	-1.39
308.050	6005	0.649	0.619	0.608	2.86	-1.81	-3.57
310.265	8170	0.809	0.804	---	0.27	-0.39	---
312.129	3896	1.017	1.006	0.959	2.62	1.55	-3.22

Tabela 8.34. Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.

T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
		Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
290.044	22556	0.0678	0.0681	0.0681	-2.98	-2.59	-2.58
292.100	22714	0.0947	0.0926	0.0904	4.37	2.08	-0.29
294.120	20987	0.125	0.117	0.112	6.53	0.61	-4.48
296.325	18239	0.150	0.148	0.147	-2.25	-3.75	-4.34
298.271	14073	0.205	0.196	0.188	5.43	0.90	-3.38
300.140	13582	0.254	0.249	0.243	4.70	2.36	-0.02
302.207	10646	0.319	0.312	0.310	2.84	0.79	-0.08
304.165	11562	0.397	---	0.382	1.76	---	-1.99
306.390	12748	0.509	0.509	0.504	1.13	1.07	0.08
308.321	9917	0.636	0.639	0.621	1.45	1.91	-1.03
310.106	8908	0.776	0.774	0.734	1.20	1.00	-4.38
312.120	9116	0.948	0.962	0.908	-1.06	0.36	-5.37

Tabela 8.35. Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F3	309.181	28309	0.0419	0.0424	0.0381	0.02	1.22	-9.55
F2	311.158	28309	0.0546	0.0547	0.0497	1.99	2.28	-7.49
F1	313.102	28309	0.0658	0.0722	0.0660	-3.04	6.23	-2.82
F1	315.126	24874	0.0903	0.0886	0.0856	4.08	2.22	-1.26
F2	317.206	24874	0.115	0.112	0.110	3.41	0.98	-0.81
F3	319.165	24874	---	0.137	0.134	---	-1.84	-4.52
F1	321.130	18249	0.180	0.182	0.177	2.64	3.57	0.68
F2	323.192	18249	0.231	0.228	0.220	3.54	2.26	-1.43
F3	325.172	18249	---	0.277	0.273	---	-0.57	-2.09
F1	327.097	14623	0.351	0.368	0.349	1.61	6.23	0.86
F2	329.132	14623	0.463	0.452	0.421	6.61	4.37	-2.82
F3	331.164	14623	0.556	0.547	0.534	2.70	1.13	-1.28
F3	333.166	10665	0.662	0.652	0.627	-1.46	-2.98	-6.89
F2	335.114	10665	0.838	0.829	0.764	1.41	0.27	-7.87
F1	337.089	10665	1.025	1.041	0.973	0.72	2.25	-4.54

Tabela 8.36. Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-6-metoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	308.121	22856	0.088	0.085	0.085	2.70	-0.01	-0.52
F2	310.205	22856	0.113	0.110	0.108	2.64	-0.23	-1.85
F3	312.175	22856	0.139	---	0.135	-0.62	---	-3.34
F1	314.117	19528	0.175	0.178	0.173	-0.64	0.91	-2.00
F2	316.202	19528	0.230	0.226	0.222	1.83	0.17	-1.43
F3	318.164	19528	0.282	0.276	0.278	-0.63	-2.84	-1.80
F1	320.114	13250	0.358	0.362	0.361	0.99	2.06	1.73
F2	322.177	13250	0.456	0.460	0.460	1.51	2.44	2.45
F3	324.170	13250	0.572	0.566	0.561	1.91	0.82	-0.13
F1	326.102	10260	0.695	0.686	0.685	-0.17	-1.44	-1.60
F2	328.160	10260	0.871	0.861	0.858	-0.06	-1.23	-1.61

Tabela 8.37. Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F2	296.179	24081	0.0756	0.0784	0.0768	-2.52	1.15	-0.92
F3	298.195	24081	0.0988	0.101	0.101	-2.19	-0.15	-0.25
F1	300.100	20264	0.130	---	0.132	0.25	---	1.86
F2	302.176	20264	0.173	0.172	0.173	2.52	2.13	2.59
F3	304.187	20264	0.219	0.214	0.214	1.07	-1.36	-1.48
F1	306.096	12177	0.272	0.269	0.276	-1.20	-2.10	0.36
F2	308.188	12177	0.362	0.365	0.350	1.71	2.74	-1.68
F3	310.185	12177	0.453	0.448	0.439	0.10	-1.18	-3.14
F1	312.083	6814	0.574	0.578	0.573	0.96	1.68	0.85
F2	314.138	6814	0.730	0.726	0.710	0.69	0.27	-2.08
F3	316.181	6814	0.917	0.925	0.910	-0.24	0.60	-1.05

Tabela 8.38. Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	327.107	24990	0.0984	0.0979	0.0917	2.71	2.20	-4.36
F2	329.172	24990	0.128	0.125	0.118	3.86	1.84	-4.09
F3	331.167	9265	0.159	0.154	0.159	1.68	-1.35	1.70
F1	333.098	18316	0.196	0.197	0.192	-0.46	0.23	-2.02
F2	335.163	18316	0.254	0.250	0.240	1.45	0.00	-4.05
F3	337.166	18316	0.313	---	---	-0.74	---	---
F1	339.105	11425	0.401	0.398	0.387	2.03	1.26	-1.62
F2	341.164	11425	0.505	0.497	0.475	1.82	0.24	-4.48
F3	343.167	11425	0.611	---	0.599	-1.55	---	-3.56
F1	345.096	9542	0.786	0.788	0.774	2.41	2.67	0.89
F2	347.152	9542	0.979	0.986	0.955	1.88	2.68	-0.52
F3	349.160	9542	1.214	1.183	1.148	1.81	-0.79	-3.79

Tabela 8.39. Resultados de efusão de Knudsen da 2-cloro-4-metoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.

T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
		Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
260.650	17595	0.187	0.176	0.178	3.3	-2.6	-1.7
263.413	15483	0.272	0.270	0.263	1.5	0.7	-1.9
265.168	14187	0.347	0.348	0.337	1.4	1.5	-1.6
267.065	15386	0.448	---	---	0.8	---	---
269.344	11520	0.613	0.610	0.592	1.3	0.7	-2.1
271.127	8997	0.772	0.766	0.751	0.6	-0.2	-2.2
273.133	6735	1.031	0.984	0.991	3.1	-1.5	-0.9

Tabela 8.40. Resultados de efusão de Knudsen da 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.

T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
		Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
272.767	9301	0.0627	0.0603	0.0615	1.7	-2.2	-0.1
275.232	24875	0.0898	0.0846	0.0837	3.7	-2.3	-3.4
277.282	20070	0.121	0.114	0.112	5.7	-0.1	-2.3
279.105	18553	0.146	0.148	0.144	0.6	1.4	-1.0
281.311	18976	0.191	0.185	0.182	-1.8	-5.3	-6.6
282.970	16262	0.257	0.251	0.245	6.2	4.0	1.5
285.196	14700	---	0.334	0.331	---	3.8	3.1
287.109	15737	0.420	0.401	0.398	2.8	-1.9	-2.7
289.205	9600	0.542	0.518	0.519	2.1	-2.5	-2.2
291.053	8204	0.690	0.651	0.640	3.6	-2.3	-4.0
293.114	6164	0.885	0.840	0.834	3.4	-1.8	-2.5
295.206	6564	1.168	1.092	1.053	6.2	-0.6	-4.2

Tabela 8.41. Resultados de efusão de Knudsen da 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 3 células.

T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
		Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
273.406	21398	0.0808	0.0775	0.0761	6.70	2.52	0.71
275.243	21264	0.0986	0.0952	0.0933	0.34	-3.10	-5.12
277.267	20909	0.139	0.130	0.124	6.32	-0.41	-4.88
279.174	18765	0.177	0.166	0.163	3.61	-2.63	-4.46
281.107	16144	0.224	0.213	0.211	0.70	-3.98	-5.08
282.871	11832	0.300	0.285	0.280	6.27	1.10	-0.55
285.214	10325	0.407	0.400	0.378	5.36	3.66	-1.84
287.274	9492	0.511	0.491	0.467	1.09	-2.75	-7.84
289.147	7320	0.648	---	---	0.68	---	---
291.147	7781	0.881	0.844	0.780	5.77	1.58	-6.41
293.156	6316	1.140	1.087	1.017	6.28	1.52	-5.16

Tabela 8.42. Resultados de efusão de Knudsen da 2-amino-4,6-dicloropirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	321.114	22793	0.0896	0.0901	0.0884	0.9	1.5	-0.4
F2	323.157	22793	0.112	0.112	0.111	-0.2	0.5	-1.0
F3	325.171	22793	0.141	0.138	0.135	0.7	-1.5	-3.8
F1	327.107	17864	0.172	0.175	0.173	-0.9	0.5	-0.3
F2	329.142	17864	0.219	0.221	0.218	0.8	2.1	0.6
F3	331.155	17864	0.271	0.276	0.260	0.7	2.5	-3.6
F1	333.097	11856	0.342	0.335	0.330	3.3	1.1	-0.4
F2	335.138	11856	0.416	0.415	0.398	1.3	0.8	-3.2
F3	337.156	11856	0.513	0.497	0.480	1.1	-2.1	-5.4
F1	339.119	8898	0.643	0.634	0.617	3.6	2.2	-0.6
F2	341.166	8898	0.785	0.780	0.749	2.7	2.0	-2.0
F3	343.152	8898	0.957	0.919	0.892	2.6	-1.5	-4.5

Tabela 8.43. Resultados de efusão de Knudsen da 4-amino-2,6-dicloropirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	361.125	24257	0.0848	0.0830	0.0845	1.4	-0.7	1.1
F2	363.153	24257	0.103	0.103	0.102	-0.7	-0.6	-1.4
F3	365.145	24257	0.127	0.123	0.124	0.1	-2.8	-2.6
F1	367.112	18234	0.158	0.159	0.156	1.9	2.5	0.8
F2	369.129	18234	0.194	0.193	0.187	1.9	1.7	-1.3
F3	371.140	18234	0.235	0.231	0.224	1.1	-0.5	-3.4
F1	373.119	14069	0.287	0.285	0.284	1.6	1.0	0.7
F2	375.138	14069	0.349	0.346	0.339	1.6	0.8	-1.4
F3	377.139	14069	0.417	0.409	0.402	0.0	-2.0	-3.6
F1	379.141	8219	0.511	0.517	0.510	1.2	2.4	1.0
F2	381.157	8219	0.622	0.617	0.603	1.8	1.0	-1.4
F3	383.134	8219	0.740	0.727	0.716	0.7	-1.1	-2.7

Tabela 8.44. Resultados de efusão de Knudsen da 5-amino-4,6-dicloropirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	298.118	25370	0.0859	0.0891	0.0880	-1.8	1.9	0.7
F2	300.175	25370	0.112	0.114	0.111	0.2	1.6	-0.7
F3	302.176	25370	0.144	0.140	0.139	0.9	-2.0	-2.6
F1	304.107	18799	0.181	0.183	0.180	1.0	1.8	0.5
F2	306.176	18799	0.231	0.232	0.222	1.2	1.5	-2.8
F3	308.173	18799	0.291	0.281	0.278	1.2	-2.4	-3.2
F1	310.103	13532	0.360	0.363	0.359	0.4	1.3	0.2
F2	312.160	13532	0.459	0.458	0.443	1.8	1.5	-1.8
F3	314.170	13532	0.575	0.554	0.544	1.9	-1.8	-3.6
F1	316.113	8379	0.704	0.712	0.700	0.9	2.0	0.3
F2	318.179	8379	0.888	0.890	0.858	1.8	1.9	-1.7
F3	320.159	8379	1.102	1.070	1.040	2.2	-0.7	-3.6

Tabela 8.45. Resultados de efusão de Knudsen do 5,6-dihidouracilo, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	377.122	23377	0.0809	0.0828	0.0812	-0.97	1.38	-0.63
F1	379.112	28705	0.106	0.100	0.0942	6.47	1.31	-4.84
F2	381.123	28705	0.125	0.120	0.115	4.03	-0.07	-3.63
F3	383.154	28705	0.152	0.141	0.138	5.00	-2.50	-5.23
F1	385.122	19280	0.172	0.178	0.167	-1.26	2.33	-4.07
F2	387.128	19280	0.215	0.210	0.200	2.74	0.36	-4.79
F3	389.150	19280	0.268	0.242	0.241	6.11	-3.89	-4.60
F1	391.125	14893	0.303	0.305	0.295	0.54	1.36	-1.87
F2	393.114	14893	0.369	0.366	0.348	2.62	1.87	-3.14
F3	395.143	14893	0.459	0.430	0.421	6.37	0.02	-2.26
F1	397.131	11513	0.527	0.534	0.500	2.78	4.21	-2.40
F2	399.126	11513	0.639	0.615	0.582	4.86	1.08	-4.57
F3	401.143	11513	0.778	0.716	0.714	7.24	-1.07	-1.30
F2	403.135	4283	0.917	0.807	0.809	6.74	-6.10	-5.87
F3	405.152	7031	1.063	0.997	0.948	4.53	-1.93	-6.96

Tabela 8.46. Resultados de efusão de Knudsen da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	337.113	25677	0.0879	0.0863	0.0849	3.5	1.6	0.1
F2	339.191	25677	0.110	0.110	0.104	2.6	2.4	-3.3
F3	341.174	25677	0.134	0.129	0.128	-0.1	-3.3	-4.8
F1	343.105	18845	0.166	0.168	0.163	0.3	1.2	-1.3
F2	345.170	18845	0.213	0.211	0.196	2.5	1.6	-5.5
F3	347.172	18845	0.256	0.249	---	-0.6	-3.3	---
F1	349.109	11839	0.323	0.323	0.315	2.1	2.1	-0.4
F2	351.179	11839	0.409	0.404	0.378	4.0	2.8	-3.8
F3	353.172	11839	0.490	0.473	0.458	1.4	-2.0	-5.4
F1	355.113	7878	0.616	0.604	0.586	4.4	2.4	-0.7
F2	357.188	7878	0.759	0.754	0.708	4.1	3.5	-2.8
F3	359.164	7878	0.896	0.877	0.844	0.9	-1.2	-5.1

Tabela 8.47. Resultados de efusão de Knudsen da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	328.105	21883	0.0821	0.0831	0.0800	-0.8	0.4	-3.3
F2	330.174	21883	0.105	0.108	0.102	-0.1	2.6	-2.7
F3	332.173	21883	0.131	0.129	0.127	-1.1	-2.9	-4.1
F1	334.112	18014	0.172	0.171	0.169	4.2	3.3	2.3
F2	336.189	18014	0.221	0.220	0.210	6.1	5.5	0.8
F3	338.180	18014	0.268	0.258	0.256	3.1	-0.8	-1.4
F1	340.095	9202	0.318	0.315	0.311	-0.8	-1.6	-3.1
F2	342.144	9202	0.386	0.396	0.392	-3.6	-0.9	-2.0
F3	344.168	9202	0.501	0.485	0.479	1.0	-2.3	-3.5
F1	346.099	7007	0.620	0.625	0.609	1.9	2.7	0.1
F2	348.162	7007	0.782	0.780	0.742	3.5	3.2	-1.8
F3	350.177	7007	0.941	0.914	0.899	1.2	-1.7	-3.4

Tabela 8.48. Resultados de efusão de Knudsen da 2-mercaptopiridina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	321.113	25150	0.0719	0.0708	0.0707	1.2	2.3	1.7
F2	323.173	25150	0.0896	0.0903	0.0884	1.1	2.7	-2.1
F3	325.168	25150	0.110	0.108	0.109	2.9	0.2	-2.3
F1	327.111	20083	0.138	0.140	0.141	-0.4	1.1	0.2
F2	329.158	20083	0.176	0.176	0.170	-0.6	0.1	0.5
F3	331.157	20083	0.217	0.212	0.209	0.1	-2.3	-3.1
F1	333.103	12820	0.267	0.271	0.268	2.6	1.1	0.9
F2	335.154	12820	0.332	0.334	0.335	0.9	1.7	-0.4
F3	337.158	12820	0.413	0.403	0.400	-1.0	-2.9	-2.3
F1	339.093	8084	0.511	0.517	0.514	-0.5	1.2	1.6
F2	341.125	8084	0.630	0.640	0.610	0.8	1.2	-2.2
F3	343.159	8084	0.790	0.769	0.750	0.0	-2.1	-3.8

Tabela 8.49. Resultados de efusão de Knudsen da 2-mercaptopirimidina, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Forno	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	335.093	22540	0.117	0.116	0.112	3.1	2.5	-1.3
F2	337.120	22540	0.147	0.144	0.135	4.4	2.1	-4.5
F3	339.161	22540	0.182	0.170	0.165	3.3	-3.4	-6.0
F1	341.111	17996	0.219	0.216	0.212	1.2	0.0	-1.6
F2	343.144	17996	0.277	0.270	0.259	3.8	1.0	-3.0
F3	345.153	17996	0.337	0.322	0.309	2.5	-2.2	-6.1
F1	347.080	12264	0.420	0.406	0.392	4.8	1.4	-2.2
F2	349.092	12264	0.505	0.498	0.464	2.9	1.4	-5.5
F3	351.159	12264	0.619	0.583	---	2.7	-3.4	---
F1	353.102	6120	0.757	0.727	0.697	3.5	-0.5	-4.7
F2	355.119	6120	0.910	0.886	---	2.3	-0.5	---
F3	357.147	6120	1.103	---	---	1.9	---	---

Tabela 8.50. Resultados de efusão de Knudsen do ditiuracilo, obtidos no aparelho de efusão de Knudsen de 9 células.

Oven	T / K	t/s	p / Pa			$10^2 \cdot \Delta \ln(p / Pa)$		
			Pequeno	Médio	Grande	Pequeno	Médio	Grande
F1	410.142		0.0665	0.0660	0.0639	3.5	2.7	-0.4
F2	412.123		0.0786	0.0774	0.0739	1.8	0.2	-4.4
F3	414.147		0.0933	0.0898	0.0890	0.2	-3.5	-4.5
F1	416.138		0.110	0.112	0.113	-1.8	0.2	0.9
F2	418.122		0.139	0.136	0.131	4.3	1.7	-1.6
F3	420.156		0.166	0.158	0.154	3.6	-1.2	-4.2
F1	422.150		0.196	0.196	0.192	2.3	2.5	0.6
F2	424.114		0.238	0.233	0.221	4.7	2.4	-2.7
F3	426.162		0.271	0.266	0.259	0.0	-2.1	-4.7
F1	428.169		---	0.317	0.324	---	-1.7	0.2
F2	430.114		0.390	0.379	0.371	2.2	-0.7	-2.7
F3	432.163		0.448	0.437	---	-1.1	-3.6	---
F1	434.187		0.543	0.557	0.533	1.0	3.6	-0.7
F2	436.151		0.669	0.651	0.617	5.7	2.9	-2.6
F3	438.177		0.764	0.735	0.736	2.1	-1.7	-1.5
F1	440.216		0.893	0.884	0.854	1.2	0.2	-3.3

Na tabela 8.51, são apresentados os parâmetros da equação de Clausius-Clapeyron [$\ln(p/Pa) = a - b \cdot (1/(T/K))$], parâmetros termodinâmicos obtidos e estatísticos que possuem os seguintes significados:

- $b = \Delta_{cr}^g H_m^o(\langle T \rangle) / R$ e $R = 8.314472 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$;
- $\langle T \rangle$ é a temperatura média do intervalo de temperaturas a que foram realizados os ensaios experimentais;
- $p(\langle T \rangle)$ é a pressão de vapor à temperatura média;
- $\Delta_{cr}^g H_m^o(\langle T \rangle)$ é a entalpia molar de sublimação padrão à temperatura média;
- $\Delta_{cr}^g S_m(\langle T \rangle, p(\langle T \rangle))$ é a entropia molar de sublimação à temperatura média e pressão de equilíbrio.
- r^2 é o coeficiente de correlação do ajuste por regressão linear dos resultados obtidos à equação de Clausius-Clapeyron.

Tabela 8.51. Resultados experimentais dos compostos estudados, em que a e b resultam da equação de Clausius-Clapeyron, $\ln(p/\text{Pa}) = a - b \cdot (K/T)$ e $b = \Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(\langle T \rangle) / R$; $R = 8.314472 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Orifícios	a	b	r^2	$\frac{\langle T \rangle}{\text{K}}$	$\frac{p(\langle T \rangle)}{\text{Pa}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ}(\langle T \rangle)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} S_{\text{m}}(\langle T \rangle, p(\langle T \rangle))}{\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}}$
<i>2,4-Diaminopirimidina</i>							
Pequeno	35.61 ± 0.21	12791 ± 74	0.9998	347.17	0.291	106.4 ± 0.6	306.5 ± 1.7
Médio	35.19 ± 0.35	12652 ± 123	0.9993	347.17	0.282	105.2 ± 1.0	303.0 ± 2.9
Grande	34.93 ± 0.42	12573 ± 146	0.9992	345.64	0.236	104.5 ± 1.2	302.3 ± 3.5
Global	35.26 ± 0.26	12679 ± 89	0.9988	347.04	0.260	105.4 ± 0.7	303.7 ± 2.0
<i>2,4,6-Triaminopirimidina</i>							
Pequeno	35.59 ± 0.43	14924 ± 172	0.9987	402.14	0.218	124.1 ± 1.4	308.6 ± 3.5
Médio	35.66 ± 0.56	14918 ± 223	0.9978	402.14	0.210	124.5 ± 1.9	309.6 ± 4.7
Grande	35.42 ± 0.29	14893 ± 118	0.9994	402.14	0.199	123.8 ± 1.0	307.9 ± 2.5
Global	35.56 ± 0.46	14929 ± 184	0.9949	402.14	0.209	124.1 ± 1.5	308.6 ± 3.7
<i>2-Amino-4-metilpirimidina</i>							
Pequeno	34.07 ± 0.22	10633 ± 67	0.9995	300.14	0.257	88.4 ± 0.6	294.5 ± 2.0
Médio	34.02 ± 0.27	10620 ± 81	0.9993	300.14	0.256	88.3 ± 0.7	294.2 ± 2.3
Grande	34.16 ± 0.32	14672 ± 95	0.9992	299.92	0.241	88.7 ± 0.8	295.7 ± 2.7
Global	34.09 ± 0.20	10642 ± 60	0.9989	300.07	0.253	88.5 ± 0.5	294.9 ± 1.7
<i>2-Amino-4,6-dimetilpirimidina</i>							
Pequeno	34.18 ± 0.39	10679 ± 118	0.9987	301.19	0.279	88.8 ± 1.0	294.8 ± 3.3
Médio	34.65 ± 0.24	10822 ± 71	0.9996	300.92	0.266	90.0 ± 0.6	299.1 ± 2.0
Grande	34.25 ± 0.27	10713 ± 80	0.9994	301.19	0.267	89.1 ± 0.7	295.8 ± 2.3
Global	34.36 ± 0.22	10737 ± 65	0.9988	301.11	0.272	89.3 ± 0.5	296.5 ± 1.7
<i>4-Amino-2,6-dimetilpirimidina</i>							
Pequeno	35.46 ± 0.25	11941 ± 81	0.9995	323.30	0.299	99.3 ± 0.7	307.1 ± 2.2
Médio	35.19 ± 0.26	11853 ± 83	0.9993	323.15	0.225	98.6 ± 0.7	305.1 ± 2.2
Grande	35.43 ± 0.32	11948 ± 104	0.9989	323.15	0.214	99.3 ± 0.9	307.3 ± 2.8
Global	35.36 ± 0.21	11915 ± 69	0.9986	323.19	0.222	99.1 ± 0.6	306.6 ± 1.9

..//..

../..

4(3H)-Pirimidinona

Pequeno	34.74 ± 0.29	12517 ± 103	0.9996	349.14	0.329	104.1 ± 0.9	298.2 ± 2.6
Médio	34.39 ± 0.39	12399 ± 135	0.9991	349.14	0.325	103.1 ± 1.1	295.3 ± 3.2
Grande	34.39 ± 0.45	12403 ± 158	0.9987	349.14	0.322	103.1 ± 1.3	295.3 ± 3.7
Global	34.46 ± 0.24	12423 ± 85	0.9989	349.14	0.326	103.3 ± 0.7	295.9 ± 2.0

4-Amino-6-metoxipirimidina

Pequeno	35.42 ± 0.20	11941 ± 81	0.9997	318.16	0.285	97.0 ± 0.5	304.9 ± 1.6
Médio	35.56 ± 0.27	11716 ± 86	0.9995	318.75	0.302	97.4 ± 0.7	305.6 ± 2.2
Grande	35.86 ± 0.26	11814 ± 82	0.9995	318.16	0.280	98.2 ± 0.7	308.6 ± 2.2
Global	35.62 ± 0.15	11669 ± 64	0.9995	318.34	0.289	97.6 ± 0.4	306.6 ± 1.3

2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina

Pequeno	36.83 ± 0.22	11670 ± 67	0.9997	306.16	0.279	97.0 ± 0.6	316.8 ± 2.0
Médio	36.54 ± 0.26	11580 ± 79	0.9996	306.76	0.298	96.3 ± 0.7	313.9 ± 2.3
Grande	36.22 ± 0.25	11482 ± 75	0.9996	306.16	0.277	95.5 ± 0.6	311.9 ± 2.0
Global	36.54 ± 0.14	11579 ± 43	0.9996	306.34	0.284	96.3 ± 0.4	314.4 ± 1.3

4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina

Pequeno	37.44 ± 0.23	13008 ± 76	0.9996	338.14	0.357	108.2 ± 0.6	320.0 ± 1.8
Médio	37.63 ± 0.22	13073 ± 75	0.9997	337.74	0.341	108.7 ± 0.6	321.8 ± 1.8
Grande	37.70 ± 0.33	13108 ± 110	0.9993	338.23	0.348	109.0 ± 0.9	322.3 ± 2.7
Global	37.58 ± 0.20	13059 ± 68	0.9992	338.05	0.350	108.6 ± 0.6	321.3 ± 1.8

2-Cloro-4-metoxipirimidina

Pequeno	35.56 ± 0.28	9708 ± 76	0.9997	267.13	0.458	80.7 ± 0.6	302.1 ± 2.2
Médio	35.75 ± 0.43	9765 ± 115	0.9994	267.14	0.448	81.2 ± 1.0	304.0 ± 3.7
Grande	35.70 ± 0.13	9756 ± 35	0.9999	267.14	0.440	81.1 ± 0.3	303.6 ± 1.1
Global	35.67 ± 0.27	9743 ± 71	0.9991	267.14	0.448	81.0 ± 0.6	303.2 ± 2.2

2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina

Pequeno	35.37 ± 0.30	10402 ± 84	0.9993	284.03	0.286	86.5 ± 0.7	304.5 ± 2.5
Médio	35.08 ± 0.34	10332 ± 95	0.9991	284.13	0.277	85.9 ± 0.8	302.3 ± 2.8
Grande	34.87 ± 0.32	10275 ± 90	0.9992	284.13	0.274	85.4 ± 0.7	300.6 ± 2.5
Global	35.10 ± 0.23	10334 ± 66	0.9987	284.10	0.280	85.9 ± 0.5	302.4 ± 1.8

../..

../..

4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina

Pequeno	36.83 ± 0.38	10766 ± 109	0.9991	283.18	0.305	89.5 ± 0.9	316.1 ± 3.2
Médio	37.07 ± 0.39	10846 ± 111	0.9992	282.59	0.270	90.2 ± 0.9	319.2 ± 3.2
Grande	36.22 ± 0.36	10615 ± 102	0.9993	282.59	0.261	88.3 ± 0.8	312.5 ± 2.8
Global	36.77 ± 0.35	10760 ± 98	0.9976	282.80	0.278	89.5 ± 0.8	316.5 ± 2.8

2-Amino-4,6-dicloropirimidina

Pequeno	34.67 ± 0.14	11913 ± 47	0.9998	332.14	0.302	99.1 ± 0.4	298.4 ± 1.2
Médio	34.15 ± 0.23	11741 ± 76	0.9996	332.14	0.301	97.6 ± 0.6	293.9 ± 1.8
Grande	33.80 ± 0.26	11635 ± 87	0.9994	332.14	0.292	96.7 ± 0.7	291.1 ± 2.1
Global	34.21 ± 0.18	11763 ± 59	0.9991	332.14	0.299	97.8 ± 0.5	294.5 ± 1.5

4-Amino-2,6-dicloropirimidina

Pequeno	35.46 ± 0.14	13698 ± 50	0.9999	372.15	0.260	113.9 ± 0.4	306.1 ± 1.1
Médio	35.51 ± 0.27	13722 ± 100	0.9995	372.14	0.256	114.1 ± 0.8	306.6 ± 2.1
Grande	35.13 ± 0.27	13584 ± 100	0.9995	372.14	0.253	112.9 ± 0.8	303.4 ± 2.1
Global	35.37 ± 0.16	13668 ± 58	0.9994	372.14	0.257	113.6 ± 0.5	305.3 ± 1.3

5-Amino-4,6-dicloropirimidina

Pequeno	34.42 ± 0.09	10988 ± 28	0.9999	309.15	0.325	91.4 ± 0.2	295.6 ± 0.6
Médio	33.99 ± 0.23	10858 ± 73	0.9995	309.15	0.322	90.3 ± 0.6	292.1 ± 1.9
Grande	33.77 ± 0.21	10797 ± 65	0.9996	309.15	0.315	89.8 ± 0.5	290.5 ± 1.6
Global	34.06 ± 0.14	10881 ± 43	0.9995	309.15	0.321	90.5 ± 0.4	292.7 ± 1.3

5,6-Dihidrouracilo

Pequeno	34.47 ± 0.30	13935 ± 118	0.9990	391.13	0.314	115.9 ± 1.0	296.3 ± 2.6
Médio	33.60 ± 0.31	13613 ± 119	0.9989	391.13	0.300	113.2 ± 1.0	289.4 ± 2.6
Grande	33.72 ± 0.21	13674 ± 82	0.9995	391.13	0.289	113.7 ± 0.7	290.7 ± 1.8
Global	33.93 ± 0.27	13740 ± 105	0.9975	391.13	0.302	114.2 ± 0.9	292.0 ± 2.3

2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina

Pequeno	35.97 ± 0.26	12953 ± 89	0.9995	348.15	0.291	107.7 ± 0.7	309.3 ± 2.0
Médio	35.85 ± 0.37	12917 ± 129	0.9990	348.15	0.286	107.4 ± 1.1	308.5 ± 3.2
Grande	34.39 ± 0.45	12403 ± 158	0.9993	348.24	0.293	103.1 ± 1.3	296.1 ± 3.7
Global	35.78 ± 0.25	12892 ± 88	0.9985	348.18	0.287	107.2 ± 0.7	307.9 ± 2.0

../..

..../..

4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina

Pequeno	36.07 ± 0.40	12649 ± 135	0.9989	339.15	0.290	105.2 ± 1.1	310.2 ± 3.2
Médio	35.73 ± 0.40	12538 ± 136	0.9988	339.15	0.290	104.2 ± 1.1	307.2 ± 3.2
Grande	35.86 ± 0.29	12590 ± 99	0.9984	339.15	0.283	104.7 ± 0.8	308.7 ± 2.4
Global	35.89 ± 0.23	12592 ± 78	0.9987	339.15	0.290	104.7 ± 0.6	308.7 ± 1.8

2-Mercaptopiridina

Pequeno	34.71 ± 0.18	11999 ± 59	0.9998	332.14	0.243	99.8 ± 0.5	300.5 ± 1.5
Médio	34.71 ± 0.27	12001 ± 89	0.9995	332.14	0.241	99.8 ± 0.7	300.5 ± 2.1
Grande	34.41 ± 0.27	11903 ± 90	0.9994	332.14	0.240	99.0 ± 0.7	298.1 ± 2.1
Global	34.61 ± 0.14	11968 ± 48	0.9995	332.14	0.241	99.5 ± 0.4	299.6 ± 1.2

2-Mercaptopirimidina

Pequeno	34.26 ± 0.15	12197 ± 51	0.9998	346.12	0.376	101.4 ± 0.4	293.0 ± 1.2
Médio	34.02 ± 0.34	12126 ± 118	0.9991	345.12	0.328	100.8 ± 1.0	292.1 ± 2.9
Grande	33.96 ± 0.40	12119 ± 136	0.9991	343.34	0.263	100.8 ± 1.1	293.6 ± 3.2
Global	34.37 ± 0.31	12246 ± 108	0.9977	345.00	0.324	101.8 ± 0.9	295.1 ± 2.6

Ditiouracilo

Pequeno	35.65 ± 0.26	15738 ± 109	0.9994	424.95	0.250	130.9 ± 0.9	308.0 ± 2.1
Médio	35.57 ± 0.28	15715 ± 118	0.9992	425.15	0.248	130.7 ± 1.0	307.4 ± 2.4
Grande	35.60 ± 0.23	15737 ± 99	0.9995	424.68	0.233	130.8 ± 0.8	308.0 ± 1.9
Global	35.62 ± 0.18	15734 ± 77	0.9989	424.93	0.245	130.8 ± 0.6	307.8 ± 1.4

Na tabela 8.52, são apresentadas as entalpias, entropias e energias de Gibbs molares de sublimação padrão e pressão de vapor dos compostos estudados, a $T = 298.15$ K.

Tabela 8.52. Entalpia, $\Delta_{cr}^g H_m^o$, entropia, $\Delta_{cr}^g S_m^o$, e energia de Gibbs, $\Delta_{cr}^g G_m^o$, molar de sublimação padrão ($p^o = 0.1$ MPa) e pressão de vapor, de cada composto, a $T = 298.15$ K.

Composto	$\frac{\Delta_{cr}^g H_m^o}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{cr}^g S_m^o}{\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{cr}^g G_m^o}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{p}{\text{Pa}}$
2,4-Diaminopirimidina	106.3 ± 0.8	200.2 ± 2.3	46.6 ± 1.1	$(6.9 \pm 3.0) \cdot 10^{-4}$
2,4,6-Triaminopirimidina	125.4 ± 1.8	203.6 ± 4.6	64.7 ± 2.3	$(5.0 \pm 4.6) \cdot 10^{-7}$
2-Amino-4-metilpirimidina	88.5 ± 0.5	187.9 ± 1.7	32.5 ± 0.7	$(2.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-1}$
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	89.3 ± 0.5	190.1 ± 1.7	32.6 ± 0.7	$(1.9 \pm 0.5) \cdot 10^{-1}$
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	99.6 ± 0.6	200.1 ± 2.0	39.9 ± 0.8	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$
4(3H)-Pirimidinona	104.8 ± 0.8	195.4 ± 2.4	46.5 ± 1.1	$(7.1 \pm 3.2) \cdot 10^{-4}$
4-Amino-6-metoxipirimidina	98.3 ± 0.4	202.8 ± 1.4	37.8 ± 0.6	$(2.4 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	96.6 ± 0.4	209.3 ± 1.3	34.2 ± 0.6	$(1.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$

..../..

../..

4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	110.3 ± 0.7	222.1 ± 2.1	44.1 ± 0.9	$(1.9 \pm 0.7) \cdot 10^{-3}$
2-Cloro-4-metoxipirimidina	79.8 ± 0.7	196.6 ± 2.4	21.2 ± 1.0	19 ± 8
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	85.3 ± 0.5	193.9 ± 1.9	27.5 ± 0.8	1.5 ± 0.5
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	88.8 ± 0.8	207.7 ± 2.8	26.9 ± 1.2	1.9 ± 0.9
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	98.5 ± 0.6	190.9 ± 1.8	41.6 ± 0.8	$(5.2 \pm 1.7) \cdot 10^{-3}$
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	115.0 ± 0.8	202.5 ± 2.4	54.6 ± 1.1	$(2.7 \pm 1.2) \cdot 10^{-5}$
5-Amino-4,6-dicloropirimidina	90.7 ± 0.4	188.3 ± 1.3	34.6 ± 0.6	$(8.7 \pm 2.1) \cdot 10^{-2}$
5,6-Dihidouracilo	116.0 ± 1.2	191.6 ± 3.3	58.9 ± 1.6	$(4.8 \pm 3.1) \cdot 10^{-6}$
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	108.7 ± 1.0	206.5 ± 3.1	47.1 ± 1.4	$(5.6 \pm 3.2) \cdot 10^{-4}$
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	105.9 ± 0.9	206.5 ± 2.6	44.3 ± 1.2	$(1.7 \pm 0.8) \cdot 10^{-3}$
2-Mercaptopiridina	100.5 ± 0.6	195.3 ± 2.0	42.3 ± 0.8	$(3.9 \pm 1.3) \cdot 10^{-3}$
2-Mercaptopirimidina	103.2 ± 1.1	194.4 ± 3.4	45.2 ± 1.5	$(1.2 \pm 0.7) \cdot 10^{-3}$
Ditiouracilo	134.6 ± 2.0	211.0 ± 5.5	71.7 ± 2.6	$(2.7 \pm 2.8) \cdot 10^{-8}$

8.3. Microcalorimetria Calvet.

Os fundamentos e formalismo de microcalorimetria Calvet são descritos no capítulo de 5 desta dissertação.

Na tabela 8.53, são apresentadas as constantes de calibração, $\langle k(T) \rangle$, para cada temperatura, $\langle T \rangle$, a que foram efetuadas as experiências de vaporização ou sublimação dos compostos estudados, em que a incerteza associada é o desvio padrão do valor médio de todas as experiências de calibração efetuadas. Nesta tabela, é apresentado, para cada experiência, a massa de composto usada em cada experiência, m ; a temperatura da experiência, T ; a constante de calibração, $k(T)$; o parâmetro entálpico medido, $\Delta_{cr/l, 298.15K}^{g,T} H_m^o(\text{exp})$; e o parâmetro entálpico calculado a partir de valores da literatura $\Delta_{cr/l, 298.15K}^{g,T} H_m^o(\text{literatura})$. O microcalorímetro Calvet foi calibrado com antraceno ($\Delta_{cr}^g H_m^o(298.15 \text{ K}) = (101.4 \pm 0.4) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [7]), naftaleno ($\Delta_{cr}^g H_m^o(298.15 \text{ K}) = (72.6 \pm 0.6) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [8]) e undecano ($\Delta_l^g H_m^o(298.15 \text{ K}) = 56.58 \pm 0.57 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [8]), conforme apropriado para a temperatura a que foram estudados os compostos [8].

Tabela 8.53. Constantes de calibração obtidas do microcalorímetro Calvet e respetivos detalhes.

$\frac{m}{\text{mg}}$	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr/l}, 298.15\text{K}}^{g,T} H_m^{\circ}(\text{exp})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr/l}, 298.15\text{K}}^{g,T} H_m^{\circ}(\text{literatura})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$k(T)$
<i>Antraceno (cr)</i>				
4.73	478.02	144.37	145.30	0.9936
6.07	477.92	144.34	144.22	1.0008
3.99	477.78	144.39	144.00	1.0027
3.90	477.83	144.44	144.22	1.0015
4.21	477.83	144.42	147.25	0.9808
4.00	477.78	144.44	146.18	0.9882
3.41	478.02	144.50	141.69	1.0198
4.20	477.98	144.48	143.92	1.0039
4.03	477.95	144.48	146.08	0.9890
4.31	478.02	144.50	146.84	0.9840
$\langle k(T) \rangle = 0.9964 \pm 0.0037$; $\langle T \rangle = 477.9 \text{ K}$				
<i>Naftaleno (cr)</i>				
2.79	314.45	75.49	75.02	1.0063
2.43	314.37	75.47	75.39	1.0010
3.01	314.50	75.50	75.69	0.9975
2.58	314.20	75.42	75.58	0.9979
3.40	314.34	75.44	75.74	0.9960
3.07	314.50	75.54	75.04	1.0066
$\langle k(T) \rangle = 1.0009 \pm 0.0019$; $\langle T \rangle = 314.4 \text{ K}$				
<i>Undecano (l)</i>				
4.56	339.78	68.55	66.10	1.0371
5.73	339.61	68.63	65.27	1.0515
5.51	339.56	68.57	66.04	1.0383
4.64	339.68	68.65	66.02	1.0399
5.33	339.67	68.65	64.82	1.0590
5.91	339.46	68.56	66.22	1.0354
$\langle k(T) \rangle = 1.0435 \pm 0.0039$; $\langle T \rangle = 339.6 \text{ K}$				

Na tabela 8.54, são apresentadas as entalpias molares de sublimação padrão, $\Delta_{\text{cr}}^g H_m^{\circ}(298.15 \text{ K})$, do 5,6-dihidrouacilo, 2-bromopirimidina e 5-bromopirimidina, e a entalpia molar de vaporização padrão, $\Delta_{\text{l}}^g H_m^{\circ}(298.15 \text{ K})$, da 2,4-dimetoxipirimidina. Na tabela 8.54, m , T , $\Delta_{\text{cr,l},298.15 \text{ K}}^{g,T} H_m^{\circ}$ e $\Delta_{298.15 \text{ K}}^T H_m^{\circ}(\text{g})$ são, respetivamente, a massa de composto usada em cada experiência, a temperatura da experiência, a entalpia molar de sublimação padrão determinada experimentalmente e a correção entálpica na fase gasosa da temperatura da

experiência para a temperatura de 298.15 K obtida recorrendo à química computacional com o nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p) (ver capítulo 7).

Tabela 8.54. Entalpias molares de sublimação e vaporização padrão ($p^0 = 0.1$ MPa) dos compostos estudados, a $T = 298.15$ K, obtidas por microcalorimetria Calvet.

$\frac{m}{\text{mg}}$	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr,l},298.15 \text{ K}}^{g,T} H_m^0}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{298.15 \text{ K}}^T H_m^0(\text{g})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr,l}}^g H_m^0(298.15 \text{ K})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
<i>5,6-Dihidouracilo (cr)</i>				
3.27	477.85	139.74	26.14	113.60
2.46	477.75	143.12	26.14	116.98
2.83	477.85	141.40	26.14	115.26
4.19	477.95	141.94	26.14	115.80
3.23	477.85	139.55	26.14	113.41
3.69	477.95	138.62	26.14	112.48
2.82	477.95	141.19	26.14	115.05
3.26	477.95	138.57	26.14	112.43
Valores médios:	477.9			114.4 ± 1.6
<i>2-Bromopirimidina (cr)</i>				
3.59	314.55	69.98	1.52	68.46
4.67	314.55	70.47	1.52	68.95
5.40	314.55	70.36	1.52	68.84
4.90	314.55	70.84	1.52	69.32
4.47	314.55	70.21	1.52	68.69
4.57	314.35	70.90	1.52	69.38
Valores médios:	314.6			68.9 ± 1.2
<i>5-Bromopirimidina (cr)</i>				
6.72	314.65	69.18	1.51	67.67
6.52	314.55	69.16	1.51	67.65
6.49	314.55	69.71	1.51	68.20
7.04	314.55	69.76	1.51	68.25
8.19	314.55	70.18	1.51	68.67
7.63	314.45	69.26	1.51	67.75
Valores médios:	314.6			68.0 ± 1.2
..../..				

..../..

2,4-Dimetoxipirimidina (I)

9.02	339.65	66.11	6.50	59.61
8.39	339.55	66.73	6.50	60.23
6.90	339.65	67.36	6.50	60.86
7.84	339.55	66.59	6.50	60.09
9.08	339.55	67.02	6.50	60.52
8.19	339.55	66.87	6.50	60.37
Valores médios:	339.6			60.3 ± 1.3

8.4. Calorimetria diferencial de varrimento.

Os fundamentos e formalismo de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) são descritos no capítulo 6 desta dissertação.

A calibração do DSC foi realizada, por outros investigadores [9], conforme descrito na secção 6.7 desta dissertação. Na tabela 8.55, são apresentadas para cada composto de referência (o-terfenilo, ácido benzoico, índio, trifenileno, estanho, perileno e zinco) [8] usado na calibração do DSC, a temperatura de fusão média registada no calorímetro, $\langle T_{\text{fus}} \rangle_{\text{reg.}}$, e a temperatura de fusão da literatura, $T_{\text{fus, lit.}}$. A correção da temperatura de fusão registada no DSC foi feita a partir da equação (8.1), em que T_{fus} é a temperatura de fusão corrigida e ΔT_{corr} é a diferença entre a temperatura de fusão tabelada e a temperatura de fusão registada no DSC. ΔT_{corr} foi obtido a partir do ajuste de um gráfico de um polinómio de grau dois à curva de ΔT_{corr} a cada temperatura em função da temperatura registada, conforme a equação (8.2).

$$T_{\text{fus}} = T_{\text{reg}} + \Delta T_{\text{corr}} \quad (8.1)$$

$$\Delta T_{\text{corr}} = -0.00001019 \times (T_{\text{reg}})^2 + 0.007722 \times T_{\text{reg}} + 0.003444 \quad (8.2)$$

Na tabela 8.55, também são apresentadas as constantes de calibração para o calor envolvido nas transições de fase determinadas com cada composto de referência $\langle k \rangle$. Dado que não se verificou uma dependência das constantes com a temperatura de transição, a constante de calibração do calorímetro Setaram DSC 141 foi calculada como sendo a média das constantes de calibração obtidas para cada composto de referência, obtendo-se o valor de $9.16 \mu\text{V} \cdot \text{s} \cdot \text{mJ}^{-1}$.

Tabela 8.55. Calibração da temperatura e do calor do calorímetro DSC, para cada composto de referência.

Composto	nº de exp.	$\frac{\langle T_{\text{fus}} \rangle_{\text{reg.}}}{\text{K}}$	$\frac{T_{\text{fus, lit.}}}{\text{K}}$	$\frac{\langle k \rangle}{\mu\text{V} \cdot \text{s} \cdot \text{mJ}^{-1}}$
Orto-terfenilo	5	327.87 ± 0.17	329.4	9.07 ± 0.12
Ácido benzoico	5	394.13 ± 0.15	395.5	9.14 ± 0.15
Índio	5	428.29 ± 0.07	429.8	9.23 ± 0.17
Trifenileno	5	469.66 ± 0.15	471.0	9.11 ± 0.17
Estanho	4	503.67 ± 0.12	505.1	9.18 ± 0.13
Perileno	7	549.75 ± 0.12	550.9	9.18 ± 0.15
Zinco	6	692.22 ± 0.07	692.7	9.22 ± 0.14

Na tabela 8.56, são apresentados os resultados obtidos por DSC para cada experiência de fusão dos compostos estudados no âmbito deste trabalho. Nesta tabela, m , T_{reg} , T_{fus} e $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(T_{\text{fus}})$ são, respetivamente, a massa de composto usada em cada experiência, a temperatura de fusão registada, a temperatura de fusão corrigida e a entalpia molar de fusão padrão à temperatura de fusão.

Tabela 8.56. Resultados experimentais detalhados da fusão dos compostos estudados.

$\frac{m}{\text{mg}}$	$\frac{A}{\text{mV} \cdot \text{s}}$	$\frac{T_{\text{reg}}}{\text{K}}$	$\frac{T_{\text{fus}}}{\text{K}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(T_{\text{fus}})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
<i>2,4-Dimetoxipirimidina</i>				
17.048	18845.540	278.13	279.49	16.91
4.4642	4856.498	278.45	279.81	16.64
4.4642	4853.601	278.31	279.67	16.63
4.4642	4845.810	278.21	279.57	16.61
Valor médio:			279.62 ± 0.14	16.64 ± 0.14
<i>2-Amino-4,6-dicloropirimidina</i>				
5.6119	8942.148	493.79	495.12	28.53
6.9400	11271.670	494.72	496.05	29.08
11.3658	18162.270	493.80	495.13	28.61
9.5254	15039.040	493.74	495.07	28.27
15.4502	24535.940	493.88	495.21	28.43
Valor médio:			495.13 ± 0.37	28.53 ± 0.27
<i>4-Amino-2,6-dicloropirimidina</i>				
Decompôs-se durante a fusão ($T_{\text{fus}} \approx 542 \text{ K}$)				

../..

..../..

5-Amino-4,6-dicloropirimidina

6.6469	8694.181	416.40	417.85	23.42
8.6493	10984.190	416.49	417.94	22.74
8.9195	11419.140	416.37	417.82	22.92
10.593	13537.720	416.34	417.79	22.88
8.9244	11450.410	416.43	417.88	22.97
		Valor médio:	417.85 ± 0.05	22.92 ± 0.23

2-Bromopirimidina

7.9608	5915.912	326.970	328.41	12.90
7.9608	5904.913	326.640	328.08	12.87
7.9608	5892.110	326.610	328.05	12.85
7.9608	5562.806	326.970	328.41	12.13
7.9608	5562.676	326.580	328.02	12.13
		Valor médio:	328.08 ± 0.14	12.85 ± 0.34

5-Bromopirimidina

12.1393	12834.550	343.97	345.42	18.35
9.3566	9886.184	343.98	345.43	18.34
9.3566	9803.000	343.91	345.36	18.18
9.3566	9705.592	343.91	345.36	18.00
12.1393	12594.290	343.86	345.31	18.01
		Valor médio:	345.36 ± 0.04	18.18 ± 0.15

Os parâmetros termodinâmicos, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}$, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} S_{\text{m}}^{\circ}$ e $\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} G_{\text{m}}^{\circ}$, a $T = 298.15 \text{ K}$, relativos à fusão dos compostos estudados, são apresentadas na tabela 8.57.

Tabela 8.57. Resultados experimentais da fusão dos compostos estudados, a $T = 298.15 \text{ K}$.

Composto	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} H_{\text{m}}^{\circ}(298.15\text{K})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} S_{\text{m}}^{\circ}(298.15\text{K})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} G_{\text{m}}^{\circ}(298.15\text{K})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
2,4-dimetoxipirimidina	17.3 ± 0.3	61.8 ± 1.0	-1.1 ± 0.4
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	18.8 ± 2.7	32.6 ± 6.8	9.1 ± 3.4
5-Amino-4,6-dicloropirimidina	17.0 ± 1.6	38.2 ± 4.6	5.6 ± 2.1
2-Bromopirimidina	12.0 ± 0.5	36.6 ± 1.7	1.1 ± 0.7
5-Bromopirimidina	16.9 ± 0.7	48.7 ± 2.0	2.4 ± 0.9

Parte B. Estudos Computacionais.

8.5. Resultados obtidos por química computacional.

Nas tabelas (8.58) a (8.73), são apresentadas, para cada tópico abordado na Discussão dos Resultados, as energias eletrônicas, entalpias e energias de Gibbs calculadas computacionalmente.

Tabela 8.58. Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 2 da Discussão dos Resultados (secção 9.2).

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
<i>MP2/6-311++G(d,p)</i>	
Benzeno	-231.481527
Anilina	-286.692111
Piridina	-247.516469
Pirimidina	-263.554647
2-Aminopiridina	-302.738666
3-Aminopiridina	-302.729754
4-Aminopiridina	-302.732610
2,4-Diaminopirimidina	-374.010525
2,5-Diaminopirimidina	-373.993746
4,5-Diaminopirimidina	-373.996052
4,6-Diaminopirimidina	-374.006899
2,4,5-Triaminopirimidina	-429.221750
2,4,6-Triaminopirimidina	-429.236450
4,5,6-Triaminopirimidina	-429.220572

Tabela 8.59. Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 3 da Discussão dos Resultados (secção 9.3).

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
<i>G3</i>	
Benzeno	-232.046729
Piridina	-248.087594
Pirimidina	-264.131609
Anilina	-287.368545
Tolueno	-271.321032
2-Amino-4-metilpirimidina	-358.750121
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	-398.029275

../..

../..

4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	-398.026803
2,4-Diaminopirimidina	-374.807504
2,4,6-Triaminopirimidina	-430.142977
2-Aminopiridina	-303.419343
4-Aminopiridina	-303.413572
2-Aminopirimidina	-319.470961
4-Aminopirimidina	-319.468178
2-Metilpiridina	-287.365171
4-Metilpiridina	-287.363263
2-Metilpirimidina	-303.411051
4-Metilpirimidina	-303.410821
Benzeno (+1)	-231.704775
Piridina (+1)	-247.743480
Pirimidina (+1)	-263.782353
2-Amino-4-metilpirimidina (+1)	-358.437884
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina (+1)	-397.724146
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina (+1)	-397.711231
2,4-Diaminopirimidina (+1)	-374.510046
2,4,6-Triaminopirimidina (+1)	-429.860780
Benzeno (-1)	-232.003421
Piridina (-1)	-248.060592
Pirimidina (-1)	-264.122742
2-Amino-4-metilpirimidina (-1)	-358.734804
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina (-1)	-398.011031
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina (-1)	-398.000599
2,4-Diaminopirimidina (-1)	-374.779042
2,4,6-Triaminopirimidina (-1)	-430.099926

Tabela 8.60. Energias de Gibbs da *cis*-2-hidroxipiridina, 2-piridinona, *cis*-4-hidroxipirimidina e 4(3*H*)-pirimidinona, calculadas computacionalmente recorrendo a diferentes métodos e usadas no tópico nº 4 da Discussão dos Resultados (secção 9.4).

Molécula	$G^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
<i>Cis</i> -2-hidroxipiridina	
G3	-323.3277980
CBS-APNO	-323.4482380
MP2/cc-pVTZ	-322.8267456
MP2/aug-cc-pVTZ	-322.8512565
SCS-MP2/cc-pVTZ	-322.7968659

../..

../..

SCS-MP2/aug-cc-pVTZ	-322.8221544
CCSD(T)/cc-pVTZ	-322.9049358
CCSD(T)/aug-cc-pVTZ	-322.9290385

2-Piridinona

G3	-323.3261060
CBS-APNO	-323.4463850
MP2/cc-pVTZ	-322.8219992
MP2/aug-cc-pVTZ	-322.8471783
SCS-MP2/cc-pVTZ	-322.7944770
SCS-MP2/aug-cc-pVTZ	-322.8203887
CCSD(T)/cc-pVTZ	-322.9021857
CCSD(T)/aug-cc-pVTZ	-322.9270039

Cis-4-hidroxipirimidina

G3	-339.3743230
CBS-APNO	-339.5010430
MP2/cc-pVTZ	-338.8747374
MP2/aug-cc-pVTZ	-338.9008324
SCS-MP2/cc-pVTZ	-338.8408370
SCS-MP2/aug-cc-pVTZ	-338.8677586
CCSD(T)/cc-pVTZ	-338.9497311
CCSD(T)/aug-cc-pVTZ	-338.9755200

4(3H)-Pirimidinona

G3	-339.3749160
CBS-APNO	-339.5016740
MP2/cc-pVTZ	-338.8728308
MP2/aug-cc-pVTZ	-338.8994301
SCS-MP2/cc-pVTZ	-338.8412918
SCS-MP2/aug-cc-pVTZ	-338.8686775
CCSD(T)/cc-pVTZ	-338.9492862
CCSD(T)/aug-cc-pVTZ	-338.9756376

Tabela 8.61. Entalpias das moléculas usadas nos tópicos nº 4 e 5 da Discussão dos Resultados (secção 9.4 e 9.5, respectivamente).

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
G3	
Benzeno	-232.046729
Fenol	-307.237600
Piridina	-248.087594
Pirimidina	-264.131609
<i>Cis</i> -2-hidroxipiridina	-323.292675
<i>Trans</i> -2-hidroxipiridina	-323.284765
<i>Cis</i> -3-hidroxipiridina	-323.277413
<i>Trans</i> -3-hidroxipiridina	-323.276675
4-Hidroxipiridina	-323.281097
<i>Cis</i> -4-hidroxipirimidina	-339.339445
<i>Trans</i> -4-hidroxipirimidina	-339.331789
4(3 <i>H</i>)-pirimidinona	-339.339845
2-Hidroxipirimidina	-339.338750
2-Pirimidona	-339.333500
5-Hidroxipirimidina	-339.319771
2-Pirimidinona	-339.333500
5-Hidroxipirimidina	-339.319771
<i>Cis</i> -3-hidroxipiridazina	-339.299149
3-Piradizinona	-339.308220
<i>Cis</i> -2-hidroxipirazina	-339.327932
2-Pirazinona	-339.324325
1 <i>H</i> -2-Piridinoílo	-322.636669
3 <i>H</i> -4(3 <i>H</i>)-Pirimidonoílo	-338.671289
1 <i>H</i> -3-Pirimidazinoílo	-338.602495
1 <i>H</i> -2-Pirazinonoílo	-338.672259
1 <i>H</i> -2-Pirimidinoílo	-338.671442

Tabela 8.62. Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 6 da Discussão dos Resultados (secção 9.6), calculadas computacionalmente com diferentes métodos.

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
B3LYP/6-311+G(2df,p)	
Uracilo	-414.875327
5,6-Dihidrouracilo	-416.064123
Hidrogénio (H ₂)	-1.166199

..../..

../..

CBS-APNO

Uracilo	-414.722057
5,6-Dihidrouracilo	-415.9145240
Hidrogénio (H ₂)	-1.161978

G3(MP2)

Uracilo	-414.250521
5,6-Dihidrouracilo	-415.4443150
Hidrogénio (H ₂)	-1.166831
Dímero do uracilo (pontes de hidrogénio) I	-828.519941
Dímero do 5,6-dihidrouracilo (pontes de hidrogénio) I	-830.904597
Dímero do uracilo (pontes de hidrogénio) II	-828.519881
Dímero do 5,6-dihidrouracilo (pontes de hidrogénio) II	-830.904192
Dímero do uracilo (sobreposto) I	-828.516494
Dímero do 5,6-dihidrouracilo (sobreposto) I	-830.904850

G3

Uracilo	-414.564167
5,6-Dihidrouracilo	-415.757127
Hidrogénio (H ₂)	-1.164074
5,6-Dihidro-2,4-dihidroxipirimidina	-415.716344
Benzeno	-232.046729
1,3-Ciclohexadieno	-233.200736
Ciclohexeno	-234.407115
Ciclohexano	-235.615993
Eteno	-78.503408
Etano	-79.718911
Pentaleno	-308.131744
1,2-Dihidropentaleno	-309.349389
Uracilo – PCM(água)	-414.596976
5,6-Dihidrouracilo – PCM(água)	-415.786221
Hidrogénio (H ₂) – PCM(água)	-1.164335
Uracilo – PCM(água) com 4 H ₂ O	-720.156301
5,6-Dihidrouracilo – PCM(água) com 4 H ₂ O	-721.345976
Uracilo com 4 H ₂ O	-720.135716
5,6-Dihidrouracilo com 4 H ₂ O	-721.324597

Tabela 8.63. Entalpias usadas no tópico nº 7 da Discussão dos Resultados (secção 9.7), calculadas computacionalmente com o método G3.

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
<i>Cis</i> -2-metoxipiridina	-362.545357
4-Metoxipiridina	-362.535518
2,4-Dimetoxipirimidina	-493.053962
Benzeno	-232.046729
1,3-Dimetiluracilo	-493.095082
1,3-Dimetiluracio PCM(água)	-493.112004
1,3-Dimetil-5,6-dihidrouracilo	-494.286001
1,3-Dimetil-5,6-dihidrouracilo PCM (água)	-494.300528

Tabela 8.64. Energias de dimerização usadas no tópico nº 7 da Discussão dos Resultados (secção 9.7), obtidas computacionalmente a partir de otimizações M06-2X/6-311++G(d,p) e corrigidas com *counterpoise*.

Molécula	$E_{el}(298.15\text{ K})$ hartree
2,4-Dimetoxipirimidina	-493.3400411
1,3-Dimetiluracilo	-493.3802351
2,4-Dimetoxipirimidina - dímero no plano	-986.685148
2,4-Dimetoxipirimidina - dímero sobreposto	-986.689793
1,3-Dimetiluracilo - dímero no plano	-986.769182
1,3-Dimetiluracilo - dímero sobreposto	-986.778625

Tabela 8.65. Entalpias e energias de Gibbs usadas no tópico nº 8 da Discussão dos Resultados (secção 9.8), calculadas computacionalmente com os métodos G3 e G4.

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree	$G^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
G3		
<i>Cis</i> -2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	-676.248791	-676.293454
<i>Trans</i> -2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	-676.248944	-676.293582
4-Trifluorometilo-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.242563	-676.288131
4-Trifluorometilo-2(3 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.240175	-676.285699
<i>Cis</i> -4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	-676.249768	-676.294356
<i>Trans</i> -4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	-676.242292	-676.287097
6-Trifluorometilo-4(1 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.233635	-676.279569
6-Trifluorometilo-4(3 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.250317	-676.294846
(3 <i>H</i>)-4-Trifluorometilo-2(3 <i>H</i>)-pirimidinonoílo	-675.578407	---
(3 <i>H</i>)-6-Trifluorometilo-4(3 <i>H</i>)-pirimidinoílo	-675.578840	---
		../..

../..

G4

<i>Cis</i> -2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	-676.375692	-676.420497
<i>Trans</i> -2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina	-676.375859	-676.420645
4-Trifluorometilo-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.369474	-676.415261
4-Trifluorometilo-2(3 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.367187	-676.412760
<i>Cis</i> -4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	-676.376682	-676.421201
<i>Trans</i> -4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina	-676.369316	-676.414018
6-Trifluorometilo-4(1 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.360512	-676.405918
6-Trifluorometilo-4(3 <i>H</i>)-pirimidinona	-676.377366	-676.421872

Tabela 8.66. Entalpias usadas no tópico nº 9 da Discussão dos Resultados (secção 9.9), calculadas computacionalmente com o método G3.

Molécula	H° (298.15 K) hartree
H ($^2A_{1g}$)	-0.498642
C ($^3A_{1g}$)	-37.825356
N ($^4A_{1g}$)	-54.561982
S ($^3A_{1g}$)	-397.958749
<i>Cis</i> -2-mercaptopiridina	-646.145521
2-Piridinotiona	-646.143696
<i>Cis</i> -2-mercaptopirimidina	-662.190574
2-Pirimidinotiona	-662.179717
2,4-dimercaptopirimidina	-1060.250384
Ditiouracilo	-1060.260368
(2 <i>H</i>)-2-piridinotioílo	-645.5037590
(2 <i>H</i>)-2-pirimidinotioílo	-661.5410680
(1 <i>H</i>)-Ditiouraciloílo	-1059.6061060
(3 <i>H</i>)-Ditiouraciloílo	-1059.6010330

Tabela 8.67. Entalpias usadas no cálculo das entalpias de dimerização, com o método G3MP2, no tópico nº 9 da Discussão dos Resultados (secção 9.9).

Sistema molecular	H° (298.15 K) hartree
Ditiouracilo	-1059.438031
Uracilo	-414.2505210
<i>Cis</i> -2-mercaptopiridina – Dím. sobreposto	-1291.258514
<i>Cis</i> -2-mercaptopiridina – Dím. pontes de hidrogénio I	-1291.260781
2-Mercaptopiridinona – Dím. sobreposto	-1291.271381
2-mercaptopiridinona – Dím. pontes de hidrogénio I	-1291.25779

../..

..../..

Ditiouracilo – Dím. sobreposto I	-2118.896862
Ditiouracilo – Dím. pontes de hidrogénio I	-2118.892123
Ditiouracilo – Dím. pontes de hidrogénio II	-2118.892524
Ditiouracilo – Dím. pontes de hidrogénio III	-2118.891638
Uracilo – Dím. sobreposto I	-828.516494
Uracilo – Dím. pontes de hidrogénio I	-828.519205
Uracilo – Dím. pontes de hidrogénio II	-828.519941
Uracilo – Dím. pontes de hidrogénio III	-828.519881

Tabela 8.68. Entalpias e energias de Gibbs de todas as moléculas usadas no tópico nº 10 da Discussão dos Resultados (secção 9.10).

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$	$G^\circ(298.15\text{ K})$
	hartree	hartree
<i>B3LYP/6-311+G(2df,p)</i>		
Benzeno	-232.218554	---
Piridina	-248.271374	---
Pirimidina	-264.327050	---
Anilina	-287.579780	---
Metoxibenzeno	-346.747010	---
4-Amino-6-metoxipirimidina (I)	-434.247752	-434.289578
4-Amino-6-metoxipirimidina (II)	-434.241603	-434.283159
4-Amino-6-metoxipirimidina (média pesada)	-434.247745	---
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina (I)	-548.794109	-548.842032
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina (II)	-548.789615	-548.837347
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina (III)	-548.783460	-548.831057
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina (média pesada)	-548.794078	---
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (I)	-548.791753	-548.839516
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (II)	-548.790951	-548.838844
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (III)	-548.786307	-548.833875
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (IV)	-548.784990	-548.832537
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (média pesada)	-548.791477	---
2-Aminopiridina	-303.643125	---
4-Aminopiridina	-303.637303	---
2-Aminopirimidina	-319.707043	---
4-Aminopirimidina	-319.704077	---
<i>Cis</i> -2-metoxipiridina	-362.812886	---
<i>Trans</i> -2-metoxipiridina	-362.806154	---
4-Metoxipiridina	-362.803051	---
2-Metoxipirimidina	-378.870912	---
<i>Cis</i> -4-Metoxipirimidina	-378.872025	---

Tabela 8.69. Entalpias e energias de Gibbs de todas as moléculas usadas no tópico nº 11 da Discussão dos Resultados (secção 9.11).

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree	$G^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
<i>B3LYP/6-311+G(2df,p)</i>		
Benzeno	-232.218554	---
Piridina	-248.271374	---
Pirimidina	-264.327050	---
Clorobenzeno	-691.854377	---
Metoxibenzeno	-346.747010	---
2-Cloro-4-metoxipirimidina (I)	-838.509776	-838.551765
2-Cloro-4-metoxipirimidina (II)	-838.502901	-838.544690
2-Cloro-4-metoxipirimidina (média pesada)	-838.509772	---
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina (I)	-953.053386	-953.101600
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina (II)	-953.047901	-953.095830
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina (III)	-953.040671	-953.088378
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina (média pesada)	-953.053374	---
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina (I)	-953.054914	-953.102996
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina (II)	-953.053016	-953.101111
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina (III)	-953.048531	-953.096341
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina (IV)	-953.048165	-953.096090
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina (média pesada)	-953.054679	---
2-Cloropiridina	-707.909782	---
4-Cloropiridina	-707.906990	---
2-Cloropirimidina	-723.964091	---
4-Cloropirimidina	-723.965340	---
<i>Cis</i> -2-metoxipiridina	-362.812886	---
<i>Trans</i> -2-metoxipiridina	-362.806154	---
4-Metoxipiridina	-362.803051	---
2-Metoxipirimidina	-378.870912	---
<i>Cis</i> -4-Metoxipirimidina	-378.872025	---

Tabela 8.70. Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 12 da Discussão dos Resultados (secção 9.12), a $T = 298.15\text{ K}$.

Molécula	$H^\circ(\text{B3LYP/6-311+G(2df,p)})$ hartree	$H^\circ(\text{G3})$ hartree	$H^\circ(\text{G4})$ hartree
H ($^2\text{A}_{1g}$)	---	-0.498642	-0.499060
C ($^3\text{A}_{1g}$)	---	-37.825356	-37.831808
N ($^4\text{A}_{1g}$)	---	-54.561982	-54.571306
Cl ($^2\text{A}_{1g}$)	---	-459.988598	-460.012692

..../.

../..

Benzeno	---	-232.046729	-232.088604
Anilina	---	-287.368545	-287.420474
Clorobenzeno	---	-691.512860	-691.578051
Tolueno	---	-271.321032	-271.370145
Piridina	---	-248.087594	-248.132047
Pirimidina	---	-264.131609	-264.179008
2-Aminopiridina	---	-303.419343	-303.473912
3-Aminopiridina	---	-303.408906	-303.463407
4-Aminopiridina	---	-303.413572	-303.467946
2-Metilpiridina	---	-287.365171	-287.416760
3-Metilpiridina	---	-287.363294	-287.414715
4-Metilpiridina	---	-287.363263	-287.414907
2-Cloropiridina	---	-707.555556	-707.623358
3-Cloropiridina	---	-707.552114	-707.619957
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	-1238.984536	-1238.407675	-1238.511389
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	-1238.979914	-1238.403112	-1238.506862
5-Amino-4,6-dicloropirimidina	-1238.967321	-1238.392930	-1238.496665
2,4-Diaminopirimidina	---	-374.807504	-374.874655
2,4,6-Triaminopirimidina	---	-430.142977	-430.220047
2-Amino-4-metilpirimidina	---	-358.750121	-358.814438
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	---	-398.029275	-398.100672
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	---	-398.026803	-398.098171

Tabela 8.71. Energias eletrônicas resultantes da rotação interna de diferentes grupos funcionais em derivados da pirimidina, calculadas computacionalmente recorrendo ao nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p) e usadas no tópico nº 13 da Discussão dos Resultados (secção 9.13).

Ângulo diedro / °	$E_{el}^0(298.15\text{ K})$ hartree
<i>2-Aminopirimidina</i>	
0.0	-319.806983
10.1	-319.807028
30.0	-319.806145
60.0	-319.783484
90.0	-319.789644
120.0	-319.783484
150.0	-319.806145
169.9	-319.807028
180.0	-319.806983
190.1	-319.807028
210.0	-319.806145

../..

../..

240.0	-319.783484
270.0	-319.789644
300.0	-319.783484
330.0	-319.806145
349.9	-319.807028
360.0	-319.806983

4-Aminopirimidina

0.0	-319.804021
10.8	-319.804103
30.0	-319.802717
60.0	-319.786938
90.0	-319.792177
120.0	-319.799600
150.0	-319.803714
164.9	-319.804103
180.0	-319.804021
164.9	-319.804103
210.0	-319.803714
240.0	-319.799600
270.0	-319.792177
300.0	-319.786938
330.0	-319.802717
349.2	-319.804103
360.0	-319.804021

2-Metoxipirimidina

0	-378.987894
30	-378.984655
60	-378.978937
90	-378.976289
120	-378.978937
150	-378.984655
180	-378.987894
210	-378.984655
240	-378.978937
270	-378.976289
300	-378.978937
330	-378.984655

../..

../..

360 -378.987894

4-Metoxipirimidina

0	-378.9891547
30	-378.9859075
60	-378.9797007
90	-378.9754874
120	-378.9759912
150	-378.9802109
180	-378.9825494
210	-378.9802109
240	-378.9759912
270	-378.9754874
300	-378.9797007
330	-378.9859075
360	-378.9891547

2-Metilpirimidina

0	-303.743927
30	-303.743932
60	-303.743927
90	-303.743932
120	-303.743927
150	-303.743932
180	-303.743927
210	-303.743932
240	-303.743927
270	-303.743932
300	-303.743927
330	-303.743932
360	-303.743927

4-Metilpirimidina

0	-303.743752
30	-303.743530
60	-303.743286
90	-303.743536
120	-303.743752
150	-303.743556
180	-303.743286

../..

../..

210	-303.743556
240	-303.743752
270	-303.743536
300	-303.743286
330	-303.743530
360	-303.743752

5-Amino-4,6-dicloropirimidina

0.0	-1239.044683
16.3	-1239.050253
30.0	-1239.047889
60.0	-1239.045411
90.0	-1239.038923
120.0	-1239.045411
150.0	-1239.047889
163.7	-1239.050253
180.0	-1239.044683
196.3	-1239.050253
210.0	-1239.047889
240.0	-1239.045411
270.0	-1239.038923
300.0	-1239.045411
330.0	-1239.047889
343.7	-1239.050253
360.0	-1239.044683

Tabela 8.72. Entalpias de todas as moléculas usadas no tópico nº 14 da Discussão dos Resultados (secção 9.14).

Molécula	$H^\circ(298.15\text{ K})$ hartree
Benzeno	-232.045523
Piridina	-248.091444
Pirimidina	-264.140462
Bromobenzeno	-2803.256322
2-Bromopiridina	-2819.303480
3-Bromopiridina	-2819.300780
2-Bromopirimidina	-2835.349929
5-Bromopirimidina	-2835.348336

Tabela 8.73. Energias eletrônicas usadas no cálculo de energias de dimerização no tópico nº 14 da Discussão dos Resultados.

Sistema molecular	E_{el}^o (M06-2X/aug-cc-pVDZ)	E_{el}^o (wB97XD/aug-cc-pVDZ)
	hartree	hartree
Pirimidina	-264.2542711	-264.2613375
2-Bromopirimidina	-2835.349929	-2837.848889
5-Bromopirimidina	-2835.348336	-2837.847205
Dímero da Pirimidina (Paralelo desviado na mesma direção)	-528.514721	-528.528910
Dímero da Pirimidina (Paralelo desviado em direções opostas)	-528.516340	-528.530871
2-Bromopirimidina (Paralelo desviado na mesma direção)	-5675.675697	-5675.702456
5-Bromopirimidina (Paralelo desviado na mesma direção)	-5675.677237	-5675.703215
Dímero da 2-Bromopirimidina (Paralelo desviado em direções opostas)	-5675.682175	-5675.708589
Dímero da 5-Bromopirimidina (Paralelo desviado em direções opostas)	-5675.676387	-5675.702251
Dímero da 2-Bromopirimidina (Mesmo plano (H...N))	-5675.675904	-5675.671386
Dímero da 5-Bromopirimidina (Mesmo plano (H...N))	-5675.703888	-5675.699512
Dímero da 2-Bromopirimidina (Mesmo plano (Br...N))	-5675.673959	-5675.701201
Dímero da 5-Bromopirimidina (Mesmo plano (Br...N))	-5675.670974	-5675.698304
Dímero da 2-Bromopirimidina (Forma T (Br... π))	-5675.674564	-5675.701013
Dímero da 5-Bromopirimidina (Forma T (Br... π))	-5675.670584	-5675.696540
Dímero da 2-Bromopirimidina-Pirimidina (Paralelo desviado na mesma direção)	-3102.094507	-3102.114732
Dímero da 5-Bromopirimidina-Pirimidina (Paralelo desviado na mesma direção)	-3102.095890	-3102.115970
Dímero da 2-Bromopirimidina-Pirimidina (Paralelo desviado em direções opostas)	-3102.098095	-3102.118670
Dímero da 5-Bromopirimidina-Pirimidina (Paralelo desviado em direções opostas)	-3102.096190	-3102.116352

Referências

- [1] Certificado de análise, Standard Reference Material 39j, Benzoic Acid Calorimetric Standard, NIST, Gaithersburg, 1995.
- [2] A.F.L.O.M. Santos, A.R.R.P. Almeida, Comunicação Pessoal (2008).
- [3] I.M. Rocha, Comunicação Pessoal (2010).
- [4] A.L.R. Silva, A.I.M.C.L. Ferreira, Comunicação Pessoal (2011).
- [5] E.W. Washburn, J. Res. Natl. Bur. Stand. (US) 10 (1933) 525–558.
- [6] F.D. Rossini, 'Calibrations of Calorimeters for Reactions in a Flame at Constant Pressure', em: F.D. Rossini (Ed.), Experimental Thermochemistry, Vol. 1, Interscience, New York, 1956 (cap. 4).
- [7] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.J.S. Monte, L.M.N.B.F. Santos, J. Chem. Thermodyn. 38 (2006) 778–787.
- [8] R. Sabbah, A. Xu-wu, J.S. Chickos, M.L. Planas Leitão, M.V. Roux, L.A. Torres, Thermochim. Acta 331 (1999) 93–204.
- [9] J.C.S. Costa, C.F.R.A.C. Lima, I.M. Rocha, A.S.M.C Rodrigues, Comunicação Pessoal (2012).

9. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

9. Discussão dos Resultados

As propriedades termoquímicas obtidas experimentalmente para os derivados da pirimidina foram interpretadas em termos da sua estrutura, aromaticidade, pontes de hidrogénio, tautomerismo e interações não-covalentes. A discussão dos resultados encontra-se organizada consoante o assunto abordado ou o tipo de substituintes do anel da pirimidina.

9.1. Entalpias de Formação, no Estado Gasoso

Na tabela 9.1, encontra-se, para cada composto estudado no âmbito deste trabalho, a entalpia molar de formação padrão, no estado condensado, a entalpia de transição da fase condensada para a fase gasosa, e a entalpia molar de formação padrão, no estado gasoso. As entalpias de formação dos compostos, no estado cristalino, foram determinadas por calorimetria de combustão (tabela 8.30) e as entalpias de sublimação ou vaporização foram obtidas por efusão de Knudsen (tabela 8.52) ou microcalorimetria Calvet (tabela 8.54). A entalpia molar de formação padrão, no estado gasoso, de cada composto estudado neste trabalho, foi calculada a partir da respetiva entalpia molar de formação padrão, no estado condensado, e da correspondente entalpia molar de sublimação ou vaporização padrão. No caso do 5,6-dihidouracilo, considerou-se a entalpia de sublimação como sendo a média pesada dos valores obtidos a partir dos resultados de efusão de Knudsen ($\Delta_{cr,l}^g H_m^o(298.15\text{ K}) = (116.0 \pm 1.2) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) e microcalorimetria Calvet ($\Delta_{cr,l}^g H_m^o(298.15\text{ K}) = (114.4 \pm 1.6) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Tabela 9.1. Entalpia molar de formação padrão ($p^o = 0.1 \text{ MPa}$) dos compostos estudados, no estado gasoso, à temperatura de referência de 298.15 K.

Composto	$\Delta_f H_m^o(\text{cr,l})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_{cr,l}^g H_m^o(298.15\text{ K})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_f H_m^o(\text{g})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
2,4-Diaminopirimidina (cr)	2.2 ± 0.9	106.3 ± 0.8	108.5 ± 1.2
2,4,6-Triaminopirimidina (cr)	-52.1 ± 1.3	125.4 ± 1.8	73.3 ± 2.2
2-Amino-4-metilpirimidina (cr)	9.6 ± 1.5	88.5 ± 0.5	98.1 ± 1.6
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina (cr)	-33.4 ± 1.7	89.3 ± 0.5	55.9 ± 1.8
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina (cr)	-39.5 ± 1.7	99.6 ± 0.6	60.1 ± 1.8
4(3H)-Pirimidinona (cr)	-137.4 ± 0.8	104.8 ± 0.8	-32.6 ± 1.1
5,6-Dihidouracilo (cr)	-492.6 ± 1.3	115.4 ± 1.0	-377.2 ± 1.6
..../..			

..../..

2,4-Dimetoxipirimidina (l)	-258.0 ± 1.5	60.3 ± 1.3	-197.7 ± 2.0
2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina (cr)	-806.4 ± 2.4	108.7 ± 1.0	-697.7 ± 2.6
4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina (cr)	-809.1 ± 2.4	105.9 ± 0.9	-703.2 ± 2.6
2-Mercaptopiridina (cr)	60.4 ± 0.9	100.5 ± 0.6	160.9 ± 1.1
2-Mercaptopirimidina (cr)	100.2 ± 1.0	103.2 ± 1.1	203.4 ± 1.5
Ditiouracilo (cr)	56.0 ± 1.2	134.6 ± 2.0	190.6 ± 2.3
4-Amino-6-metoxipirimidina (cr)	-136.4 ± 1.2	98.3 ± 0.4	-38.1 ± 1.3
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina (cr)	-334.3 ± 1.5	96.6 ± 0.4	-237.7 ± 1.6
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina (cr)	-334.9 ± 1.5	110.3 ± 0.7	-224.6 ± 1.7
2-Cloro-4-metoxipirimidina (cr)	-119.3 ± 1.6	79.8 ± 0.7	-39.5 ± 1.7
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina (cr)	-317.0 ± 1.7	85.3 ± 0.5	-231.7 ± 1.8
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina (cr)	-321.5 ± 1.4	88.8 ± 0.8	-232.7 ± 1.6
2-Amino-4,6-dicloropirimidina (cr)	-27.0 ± 1.0	98.5 ± 0.6	71.5 ± 1.2
4-Amino-2,6-dicloropirimidina (cr)	-31.9 ± 1.4	115.0 ± 0.8	83.1 ± 1.6
5-Amino-4,6-dicloropirimidina (cr)	20.5 ± 1.2	90.7 ± 0.4	111.2 ± 1.3
2-Bromopirimidina (cr)	141.0 ± 1.1	68.9 ± 1.2	209.9 ± 1.6
5-Bromopirimidina (cr)	146.4 ± 1.2	68.0 ± 1.2	214.4 ± 1.7

Os valores de entalpia molar de formação padrão, no estado gasoso, de moléculas auxiliares, usadas no cálculo de entalpias de reação, necessárias para a análise dos resultados ao longo deste capítulo, são apresentas no Anexo I.

9.2. Aminopirimidinas: Relação entre Estabilidade e Aromaticidade

A relação entre estabilidade entálpica e aromaticidade foi investigada para a interação entre o grupo amina e os átomos de azoto dos anéis da piridina e da pirimidina, usando as técnicas termodinâmicas experimentais já referidas e propriedades obtidas computacionalmente, tais como geometrias, entalpias, desvios químicos, cargas atômicas e análise de densidade eletrônica através da teoria quântica dos átomos e moléculas (QTAIM).

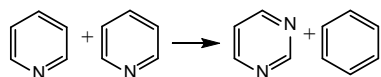
As entalpias de formação, no estado gasoso, da 2,4-diaminopirimidina e 2,4,6-triaminopirimidina obtidas neste trabalho, juntamente com o mesmo parâmetro entálpico da pirimidina e dos três isómeros da aminopiridina publicadas na literatura, foram comparadas com as calculadas computacionalmente no nível de teoria MP2/6-311++G(d,p). O estudo computacional foi alargado aos isómeros da diaminopirimidina e triaminopirimidina que não foram estudados experimentalmente.

Os resultados obtidos foram interpretados em termos da ressonância entre o grupo amina e os átomos de azoto do anel e correlacionados com diferentes critérios de aromaticidade. Verificou-se que uma maior conjugação entre substituintes resulta em menor aromaticidade de acordo com os critérios magnético (NICS) e eletrónico (Shannon), mas maior aromaticidade de acordo com o critério geométrico (HOMA).

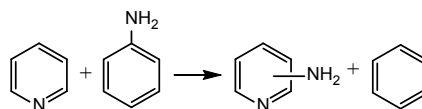
9.2.1 Entalpias de formação, no estado gasoso

As entalpias de formação padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K, da pirimidina, dos isómeros da aminopiridina, diaminopirimidina e triaminopirimidina, foram calculados por química computacional, conforme descrito no capítulo 7 (secção 7.11), recorrendo às reações isodésmicas apresentadas na figura 9.1 e ao nível de teoria MP2/6-311++G(d,p), cujos resultados são apresentados na tabela 9.2. Os valores calculados computacionalmente para a pirimidina, a 4-aminopiridina e para os dois compostos estudados neste trabalho, estão de acordo com os experimentais dentro da incerteza associada. A maior diferença entre os valores obtidos experimental e computacionalmente foi encontrada para a 3-aminopiridina.

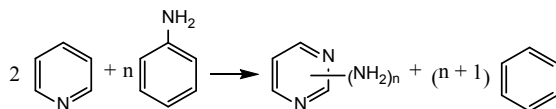
Pirimidina:



Aminopiridinas:



Aminopirimidinas (I):



Aminopirimidinas (II):

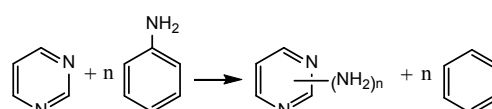


Figura 9.1. Equações químicas que representam as reações isodésmicas usadas para estimar a entalpia de formação, no estado gasoso da pirimidina, dos isómeros da aminopiridina e dos isómeros da diaminopirimidina ($n = 2$) e triaminopirimidina ($n = 3$).

Tabela 9.2 Entalpias molares de formação padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15 \text{ K}$, experimentais e calculadas computacionalmente, da pirimidina, dos isómeros da aminopiridina, e dos isómeros da di- e triaminopirimidina.

Composto	$\Delta_f H_m^\circ(\text{g, exp.})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_f H_m^\circ(\text{g, calc.})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta(\text{exp.} - \text{calc.})$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Pirimidina	187.6 ± 2.2 [1]	189.7	-2.1 ± 1.6
2-Aminopiridina	118.1 ± 1.1 [2]	114.4	$+3.7 \pm 1.5$
3-Aminopiridina	144.2 ± 1.6 [2]	137.8	$+6.4 \pm 1.5$
4-Aminopiridina	129.9 ± 1.4 [2]	130.3	-0.4 ± 1.5
2,4-Diaminopirimidina	108.5 ± 1.2	(I) 107.6	$+0.9 \pm 3.3$
		(II) 105.5	$+3.0 \pm 3.4$
2,5-Diaminopirimidina	---	(I) 151.6	---
		(II) 149.5	---
4,5-Diaminopirimidina	---	(I) 145.6	---
		(II) 143.5	---
4,6-Diaminopirimidina	---	(I) 117.1	---
		(II) 115.0	---
2,4,5-Triaminopirimidina	---	(I) 110.4	---
		(II) 108.3	---
2,4,6-Triaminopirimidina	73.3 ± 2.2	(I) 71.8	$+1.5 \pm 4.5$
		(II) 69.7	$+3.6 \pm 4.5$
4,5,6-Triaminopirimidina	---	(I) 113.5	---
		(II) 111.4	---

Para os isómeros da di- e triaminopirimidina foram usados dois tipos de reações isodésmicas (figura 9.1): uma (I) que considera duas piridinas, a anilina e o benzeno, e outra (II), que considera a pirimidina, a anilina e o benzeno. Considerando os valores de entalpia

de formação, no estado gasoso, experimentais e calculados computacionalmente para a 2,4-diaminopirimidina e 2,4,6-triaminopirimidina, a reação (I) apresenta uma menor diferença entre ambos valores.

Os incrementos entálpicos da 2,4-diaminopirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina (figura 9.2), calculados com base nos resultados obtidos experimental e computacionalmente, estão de acordo dentro da incerteza experimental.

O acordo entre os resultados experimentais e computacionais dá confiança aos valores estimados para os compostos que não foram estudados experimentalmente.

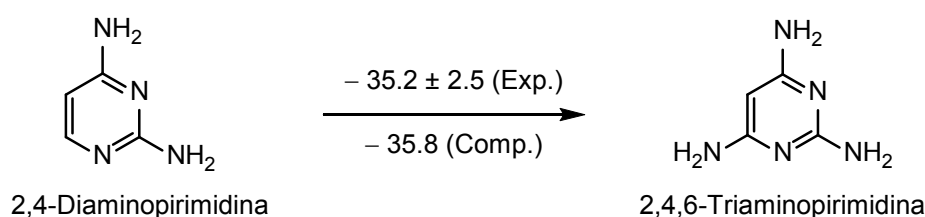
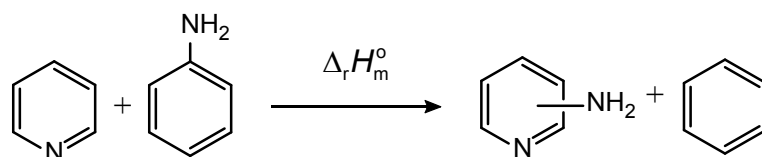


Figura 9.2. Esquema que usado no cálculo do incremento entálpico experimental e computacional da 2,4-diaminopirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina (todos os valores expressos em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

9.2.2 Aromaticidade e conjugação

Os efeitos energéticos que resultam da interação dos grupos amina com os átomos de azoto do anel da 2-, 3- e 4-aminopiridinas, da 2,4-diaminopirimidina e da 2,4,6-triaminopirimidina foram calculados de acordo com as equações químicas apresentadas na figura 9.3.

2-, 3- e 4-Aminopiridinas:



2,4-Diamino- e 2,4,6-triaminopirimidina:

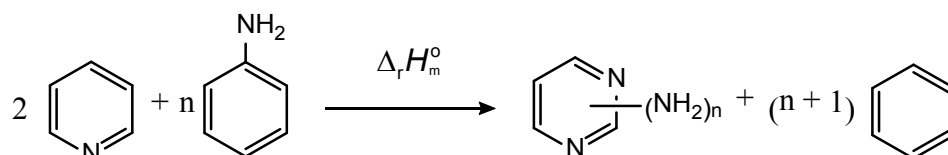


Figura 9.3. Equações químicas usadas no cálculo da entalpia de interação entre os grupos amina e os átomos de azoto do anel, dos isómeros da aminopiridina, 2,4-diaminopirimidina e 2,4,6-triaminopirimidina.

As entalpias de reação obtidas (tabela 9.3) foram correlacionadas com a diferença entre a soma das cargas dos átomos de azoto dos grupos amina (com a carga dos átomos de hidrogénio somada à carga dos átomos de azoto) e a soma das cargas dos átomos de

azoto do anel. À medida que a conjugação aumenta e a entalpia de interação entre substituintes se torna mais negativa, a densidade eletrónica dos grupos amina diminui e a densidade eletrónica dos átomos de azoto do anel aumenta. Como resultado, as entalpias de reação correlacionam-se com a diferença de cargas entre os grupos amina e os átomos de azoto do anel (figura 9.4).

As entalpias de interação entre substituintes também se correlacionam com a média dos valores de NICS 1 Å acima e abaixo do centro anel (NICS ± 1 , apresentados na tabela 9.4), conforme pode ser verificado na figura 9.4. À medida que a conjugação entre substituintes aumenta, a corrente eletrónica π 1 Å acima do centro do anel diminui e o desvio químico torna-se menos negativo, diminuindo a aromaticidade do anel. Esta tendência foi apontada por Lima *et al.* [3] para os isómeros do ácido aminometilbenzóico.

Tabela 9.3. Entalpias molares padrão das reações apresentadas na figura 9.3 e cargas de Mulliken.

Composto	$\Delta_r H_m^\circ$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	Cargas atômicas de Mulliken		
		Total N_{amina}	Total N_{anel}	$\Delta (N_{\text{amina}} - N_{\text{anel}})$
2-Aminopiridina	-26.8 ± 1.7	0.157	-0.243	0.400
3-Aminopiridina	-0.7 ± 2.2	0.099	-0.130	0.229
4-Aminopiridina	-15.0 ± 2.0	0.130	-0.201	0.331
2,4-Diaminopirimidina	-98.7 ± 3.6	0.335	-0.721	1.056
2,4,6-Triaminopirimidina	-138.4 ± 5.1	0.440	-0.819	1.259

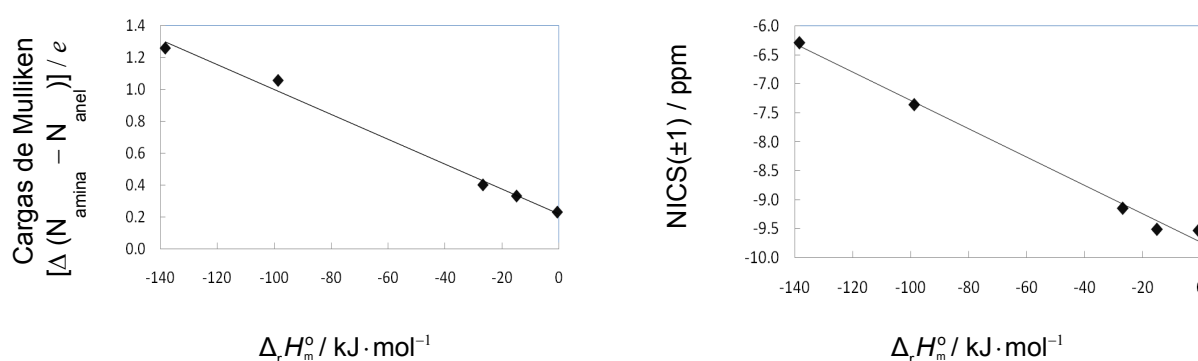


Figura 9.4. Correlação entre as cargas atômicas de Mulliken e as entalpias de interação [Cargas de Mulliken = $(0.0078 \pm 0.0004) \Delta_r H_m^\circ - (0.22 \pm 0.03)$; $R^2 = 0.9922$] e entre os valores de NICS e as mesmas entalpias de interação [NICS = $-(0.025 \pm 0.001) \Delta_r H_m^\circ - (9.7 \pm 0.1)$; $R^2 = 0.9924$].

Nas tabelas 9.4 e 9.5, são apresentados os valores de NICS, HOMA e Shannon para a piridina, pirimidina, isómeros da aminopiridina e isómeros da di- e triaminopirimidina. A

substituição de átomos de hidrogénio por grupos amina na piridina e pirimidina resulta, em geral, numa diminuição da aromaticidade segundo os três critérios. Contudo, ao contrário dos NICS e de Shannon, o HOMA prevê uma maior aromaticidade para os isómeros com maior conjugação (2-aminopiridina, no caso das aminopiridinas; 2,4-diaminopirimidina, no caso das diaminopirimidinas; e 2,4,6-triaminopirimidina, no caso das triaminopirimidinas). Isto pode ser explicado pela menor desaromatização devido à energia de ligação (EN) dado que nos isómeros mais conjugados, o valor médio do comprimento de ligação é menor e aproxima-se do valor ótimo.

Tabela 9.4. Avaliação da aromaticidade com base nos valores de NICS.

Composto	NICS / ppm		
	+1	−1	Médio
Piridina	−10.27	−10.25	−10.26
2-Aminopiridina	−9.20	−9.09	−9.15
3-Aminopiridina	−9.61	−9.45	−9.53
4-Aminopiridina	−9.63	−9.39	−9.51
Pirimidina	−10.37	−10.35	−10.36
2,4-Diaminopirimidina	−7.39	−7.32	−7.36
2,5-Diaminopirimidina	−8.85	−8.62	−8.74
4,5-Diaminopirimidina	−9.69	−9.50	−9.60
4,6-Diaminopirimidina	−7.81	−7.80	−7.81
2,4,5-Triaminopirimidina	−8.15	−8.07	−8.11
2,4,6-Triaminopirimidina	−6.35	−6.22	−6.29
4,5,6-Triaminopirimidina	−9.59	−9.20	−9.40

Tabela 9.5. Avaliação da aromaticidade com base nos valores de HOMA e Shannon.

Composto	HOMA			Shannon
	EN	GEO	Total	
Piridina	0.037	0.000	0.963	0.00075
2-Aminopiridina	0.041	0.013	0.946	0.00097
3-Aminopiridina	0.051	0.006	0.943	0.00086
4-Aminopiridina	0.043	0.004	0.953	0.00083
Pirimidina	0.020	0.000	0.980	0.00067
2,4-Diaminopirimidina	0.027	0.027	0.946	0.00110
2,5-Diaminopirimidina	0.055	0.001	0.944	0.00092

../..

..../..

4,5-Diaminopirimidina	0.063	0.029	0.908	0.00101
4,6-Diaminopirimidina	0.027	0.003	0.970	0.00101
2,4,5-Triaminopirimidina	0.048	0.038	0.914	0.00107
2,4,6-Triaminopirimidina	0.032	0.000	0.968	0.00121
4,5,6-Triaminopirimidina	0.054	0.000	0.946	0.00092

De acordo com os valores de NICS, os isómeros mais aromáticos da di- e triaminopirimidina são, respetivamente, a 4,5-diaminopirimidina e a 4,5,6-triaminopirimidina, que também são os menos estáveis do ponto de vista entálpico. Esta menor estabilidade pode ser explicada em termos da reduzida conjugação entre os grupos amina na posição cinco e o átomo de azoto do anel: um grupo amina na posição dois do anel da pirimidina conjuga com os dois átomos de azoto do anel em posição *orto*; um grupo amina na posição quatro do anel da pirimidina conjuga com um átomo de azoto em posição *orto* e com outro átomo de azoto em posição *para*; contudo, um grupo amina na posição 5 não conjuga com nenhum dos átomos de azoto em posição *meta*. De acordo com as entalpias de reação da 2-, 3- e 4-aminopiridinas apresentadas na tabela 9.3, a ordem de estabilidade da interação entre o grupo amina e o átomo de azoto do anel é *orto* > *para* > *meta*, conforme é ilustrado pelos últimos três pontos das representações gráficas da figura 9.4. Tendo isto em conta, a 4,5-diaminopirimidina e a 4,5,6-triaminopirimidina irão ter menor conjugação, quando comparadas com os outros isómeros. No caso do HOMA, estas duas moléculas possuem a maior desaromatização devido à energia de ligação (EN) e, conseqüentemente, uma menor aromaticidade. Este aumento do comprimento de ligação médio pode ser explicado pelo facto de que quando dois grupos amina estão em posições adjacentes, há um aumento do comprimento de ligação entre os carbonos do anel aos quais estão ligados, de modo a aliviar alguma interação estereoquímica. Santos e Ribeiro da Silva [4] realizaram o estudo termoquímico da interação de dois grupos amina substituintes num anel benzénico e verificaram que o 1,2-diaminobenzeno é $3.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $13.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais estável do que o 1,3-diaminobenzeno e 1,4-diaminobenzeno, respetivamente. Apesar dos resultados da análise de densidade eletrónica de QTAIM (figura 9.5) não revelar qualquer ponto crítico, ou seja, nenhuma ponte de hidrogénio entre os dois grupos amina em posição adjacente na 4,5-diaminopirimidina, 2,4,5-triaminopirimidina e 4,5,6-triaminopirimidina, os resultados energéticos para os diaminobenzenos [4] e a análise estrutural neste trabalho mostram que existe um balanço complexo entre atração e repulsão estereoquímica [5], quando dois grupos amina estão em posição *orto* (figura 9.5). Este balanço resulta numa pequena estabilidade entálpica [4]. Krueger [6] estudou o 1,2-diaminobenzeno deuterado através de FT-IR e concluiu que existe uma dupla ponte de hidrogénio $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ (figura 9.5) entre os

dois grupos amina. Estácio *et al.* [7] também justificaram a diferença entálpica entre os isómeros *para* e *orto* do diaminobenzeno em termos de pontes de hidrogénio intramoleculares, o que é mais um caso em que a análise da densidade eletrónica de QTAIM [8,9] e a espectroscopia FT-IR de espécies deuteradas [10] discordam nas razões que justificam os resultados energéticos e estruturais.

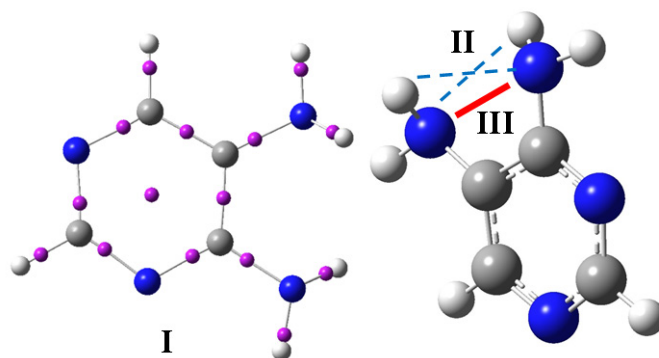


Figura 9.5. Pontos críticos obtidos através da análise de densidade eletrónica de QTAIM (I), possível dupla ponte de hidrogénio (II) e repulsão entre os átomos de azoto (III) na 4,5-diaminopirimidina.

Outra propriedade estrutural que parece influenciar bastante os valores de HOMA é a simetria das moléculas. Todos os isómeros simétricos da di- e triaminopirimidina (2,5-diaminopirimidina, 4,6-diaminopirimidina, 2,4,6-triaminopirimidina e 4,5,6-triaminopirimidina) têm valores bastante reduzidos de alternância do comprimento de ligação (GEO), o que se reflete num valor de HOMA mais elevado. Apesar disto, o efeito da simetria apenas se reflete no critério geométrico, mas não no critério magnético e eletrónico usados neste trabalho, nem na entalpia de formação dos compostos, ou seja, parece ser uma consequência deste método e não uma propriedade relevante para a aromaticidade das moléculas.

9.2.3. Pontes de hidrogénio intramoleculares

Outro fator que pode influenciar os valores das entalpias apresentadas nas tabelas 9.2 e 9.3 é a formação de uma ponte de hidrogénio entre um átomo de hidrogénio de um grupo amina em posição adjacente e um átomo de azoto do anel. A 2-aminopiridina é a molécula mais simples onde é possível verificar este tipo de ligação. Borst *et al.* [11] obtiveram o espectro eletrónico da 2-aminopiridina e explicaram a planaridade do respetivo grupo amina em comparação com o grupo amina da anilina em termos de uma ponte de hidrogénio. Num estudo de DFT acerca da forma do grupo amina em posição adjacente aos átomos de azoto de anéis de piridina, pirimidina e 1,3,5-triazina, Fernandez *et al.* [12] concluíram que o

aumento de planaridade do grupo amina nesta posição favorecia a doação de eletrões por parte deste e a aceitação de eletrões por parte do átomo de azoto do anel. Fernandez *et al.* [12] definiram a planaridade do grupo amina como $[(A_1 + A_2 + A_3)/360^\circ] \cdot 100$, em que A_i são os ângulos $\angle(\text{HNC})_1$, $\angle\text{HNH}$ e $\angle(\text{HNC})_2$ do grupo amina.

Neste trabalho, quando se compara a estrutura da 2-aminopiridina com a 2-aminopirimidina, é possível verificar um aumento do comprimento de ligação $\text{NH} \cdots \text{N}_{\text{anel}}$ na segunda molécula, mas também um aumento de planaridade do grupo amina (tabela 9.6). Este resultado suporta a hipótese de as características estruturais neste tipo de sistemas favorecerem a planaridade do grupo amina e, desta forma, uma maior conjugação com os átomos de azoto do anel, em vez de favorecerem uma distância entre o átomo de hidrogénio do grupo amina e o átomo de azoto do anel mais curta que poderia favorecer uma ponte de hidrogénio mais forte.

Tabela 9.6. Parâmetros geométricos da 2-aminopiridina e 2-aminopirimidina.

Molécula	$\text{N}_{\text{amina}} - \text{H} \cdots \text{N}_{\text{anel}}$ pm	Planaridade %	$\text{N}_{\text{amina}} \cdots \text{N}_{\text{anel}}$ pm	$\angle(\text{N}_{\text{amina}} - \text{H} \cdots \text{N}_{\text{anel}})$ °
2-Aminopiridina	241.2	94.45	232.2	72.7
2-Aminopirimidina	245.4	96.04	231.7	70.2

De acordo com a regra proposta por Baker and Hubbard [13] para identificar pontes de hidrogénio, definida no primeiro capítulo (secção 1.3.1), embora as distâncias interatómicas possam indicar a formação de uma ponte de hidrogénio, o ângulo $\text{N}_{\text{amina}} - \text{H} \cdots \text{N}_{\text{anel}}$ ($\approx 70^\circ$) é desfavorável.

As análises de densidade eletrónica de QTAIM da 2-aminopiridina e da 2-aminopirimidina suportam a análise geométrica, dado que não foi encontrado nenhum ponto crítico entre o hidrogénio do grupo amina e o átomo de azoto do anel (figura 9.6).

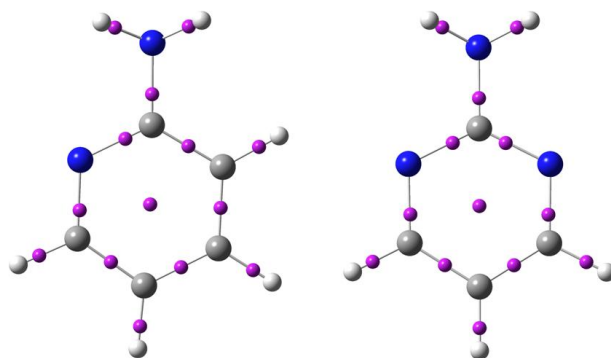


Figura 9.6. Pontos críticos obtidos através da análise de QTAIM para a 2-aminopiridina (esquerda) e a 2-aminopirimidina (direita).

9.3. Derivados da Pirimidina Substituídos com os Grupos Amina e Metilo: Uma Comparação da sua Aromaticidade com o Benzeno, a Piridina e a Pirimidina

As entalpias de formação da 2-amino-4-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, no estado gasoso, foram interpretadas em termos da sua aromaticidade, considerando diferentes propriedades magnéticas (NICS), geométricas (HOMA), eletrónicas (Shannon, pontos críticos do anel obtidos por análise da densidade eletrónica de QTAIM e diferença de energia entre HOMO e LUMO), reativas (dureza química), vibracionais (modo de Kekulé) e espetroscópicas (UV-Vis). O estudo da aromaticidade foi alargado ao benzeno, piridina e pirimidina, sendo também discutidas a 2,4-diaminopirimidina e a 2,4,6-triaminopirimidina.

9.3.1. Estabilidades Entálpicas Relativas Experimentais e Computacionais

As estabilidades entálpicas relativas dos compostos estudados, obtidas a partir de valores experimentais, foram comparadas com as calculadas computacionalmente, usando o método G3 e as reações I, II e III apresentadas na figura 9.7. As reações I e II representam o incremento entálpico da entrada de um grupo metilo na 2-amino-4-metilpirimidina, formando-se a 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e a 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, respetivamente, acertadas com benzeno [2] e tolueno [2]; a reação III, representa a entalpia de isomerização entre a 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e a 4-amino-2,6-dimetilpirimidina. Os resultados obtidos estão de acordo dentro da incerteza experimental.

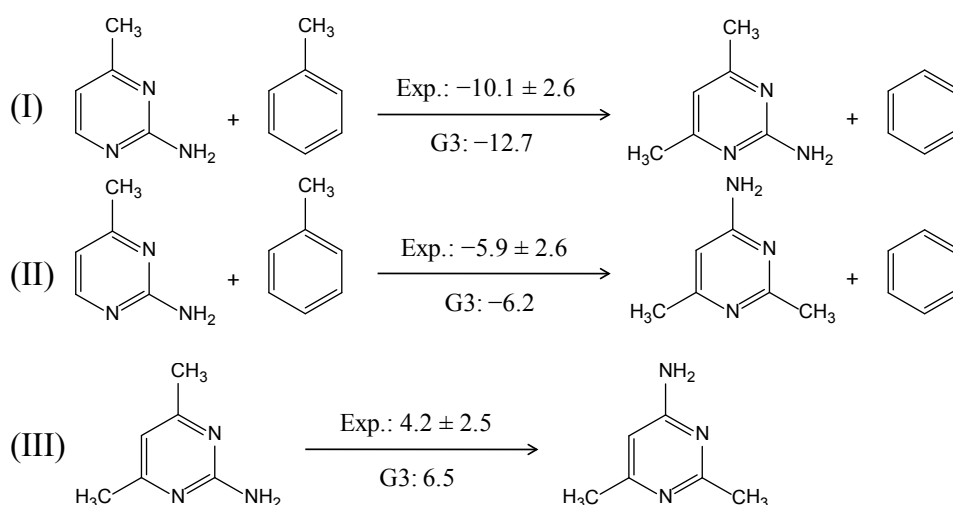
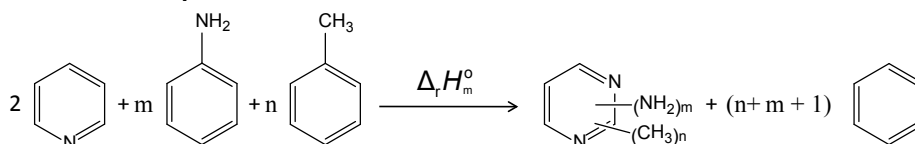


Figura 9.7. Equações químicas e respetivas entalpias usadas para comparar os resultados experimentais com os computacionais (G3). Todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.3.2. Interação entre substituintes no anel da pirimidina

A entalpia de interação entre o grupo amina e o grupo metilo, e os átomos de azoto do anel da pirimidina pode ser calculada de acordo com a equação química geral apresentada na figura 9.8, envolvendo a pirimidina, 2,4-diaminopirimidina, 2,4,6-triaminopirimidina, 2-amino-4-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e 4-amino-2,6-dimetilpirimidina.

Derivados da pirimidina:



Derivados da piridina:

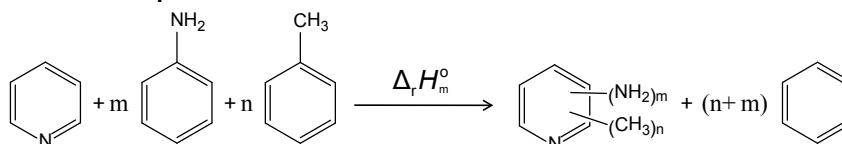


Figura 9.8. Equações químicas usadas para o cálculo da entalpia de interação entre o grupo amina e o grupo metilo, e os átomos de azoto do anel em derivados da piridina e pirimidina (pirimidina: $m = 0$ e $n = 0$; 2-aminopiridina: $m = 1$ e $n = 0$; 4-aminopiridina: $m = 1$ e $n = 0$; 2-metilpiridina: $m = 0$ e $n = 1$; 2,4-diaminopirimidina: $m = 2$ e $n = 0$; 2,4,6-triaminopirimidina: $m = 3$ e $n = 0$; 2-amino-4-metilpirimidina: $m = 1$ e $n = 1$; 2-amino-4,6-dimetilpirimidina: $m = 1$ e $n = 2$; e 4-amino-2,6-dimetilpirimidina: $m = 1$ e $n = 2$).

Tabela 9.7. Entalpia de interação entre substituintes e valores de NICS.

Moléculas	$\frac{\Delta_r H_m^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\text{NICS}(0)_{zz}}{\text{ppm}}$	$\frac{\text{NICS}(+1)_{zz}}{\text{ppm}}$
Benzeno	---	-15.7	-29.77
Piridina	---	-14.48	-29.09
Pirimidina	-10.6 ± 2.7	-12.29	-27.76
2-Amino-4-metilpirimidina	-73.8 ± 3.0	-1.59	-18.89
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	-82.6 ± 3.7	-0.51	-17.77
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	-78.4 ± 3.7	-1.50	-18.54
2,4-Diaminopirimidina	-98.6 ± 3.6	2.77	-15.05
2,4,6-Diaminopirimidina	-138.2 ± 5.0	7.02	-11.22

Para além da interação dos dois átomos de azoto do anel da pirimidina, os derivados da pirimidina também possuem interações *orto* e *para* entre os substituintes e os átomos de azoto do anel, que contribuem para a deslocalização eletrónica π . As entalpias de interação entre substituintes calculadas através das equações químicas representadas na figura 9.8 para a pirimidina $[(\text{N}_{\text{anel}} \cdots \text{N}_{\text{anel}})_{\text{meta}}: -10.6 \pm 2.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}]$, 2-aminopiridina $[(\text{NH}_2 \cdots \text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}}:$

$-26.8 \pm 1.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$], 4-aminopiridina $[(\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}}: -15.0 \pm 2.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$, 2-metilpiridina $[(\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}}: -9.1 \pm 1.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$ e 4-metilpiridina $[(\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}}: -4.3 \pm 1.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$, explicam a ordem de estabilidade relativa indicada pelas entalpias de interação entre substituintes dos derivados da pirimidina (tabela 9.7), considerando o número de vezes que cada interação aparece nesses compostos: 2-amino-4-metilpirimidina < 4-amino-2,6-diaminopirimidina < 2-amino-4,6-dimetilpirimidina < 2,4-diaminopirimidina < 2,4,6-triaminopirimidina.

Contudo, quando as entalpias de interação obtidas para a pirimidina, aminopiridinas e metilpiridinas são somadas de acordo com as equações (9.1) a (9.5), para se obter as entalpias de interação dos compostos estudados, é prevista uma estabilidade entálpica maior do que aquela encontrada diretamente a partir da entalpia de formação de cada composto (tabela 9.7).

$$\begin{aligned} \text{2-Amino-4-metilpirimidina: } & (\text{N}_{\text{anel}}\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ & + (\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} + (\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}} = -77.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \end{aligned} \quad (9.1)$$

$$\begin{aligned} \text{2-Amino-4,6-dimetilpirimidina: } & (\text{N}_{\text{anel}}\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ & + 2 \times (\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} + 2 \times (\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}} = -91.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \end{aligned} \quad (9.2)$$

$$\begin{aligned} \text{4-Amino-2,6-diaminopirimidina: } & (\text{N}_{\text{anel}}\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{meta}} + (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} + (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}} \\ & + 3 \times (\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} + (\text{CH}_3\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}} = -84.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \end{aligned} \quad (9.3)$$

$$\begin{aligned} \text{2,4-Diaminopirimidina: } & (\text{N}_{\text{anel}}\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 3 \times (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ & + (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{ring}})_{\text{para}} = -106.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \end{aligned} \quad (9.4)$$

$$\begin{aligned} \text{2,4,6-Triaminopirimidina: } & (\text{N}_{\text{anel}}\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 4 \times (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ & + 2 \times (\text{NH}_2\cdots\text{N}_{\text{anel}})_{\text{para}} = -147.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \end{aligned} \quad (9.5)$$

Esta diferença é uma consequência da instabilidade entálpica encontrada para os substituintes em posição dois do anel da pirimidina, conforme pode ser verificado pelas entalpias de reação apresentadas na figura 9.9, calculadas usando o método G3, para a 2-aminopirimidina e 2-metilpirimidina quando comparadas com a mesma substituição na posição dois da piridina. No caso da 4-aminopirimidina e 4-metilpirimidina, os efeitos entálpicos são aditivos considerando a pirimidina e os derivados da piridina, e as reações apresentadas na figura 9.9 são praticamente atérmicas. Uma explicação possível é que a substituição em posição dois da pirimidina pode enfraquecer o efeito anomérico no plano da pirimidina ($n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*(\text{C}-\text{N})$) sugerido por Schleyer *et al.* [14] para explicar a estabilização

deste composto. A entalpia de interação entre dois átomos de azoto na pirimidina indica uma estabilização de $(10.6 \pm 2.7) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, que está de acordo com a estabilização resultante deste efeito proposta por Schleyer *et al.*, $12.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [14].

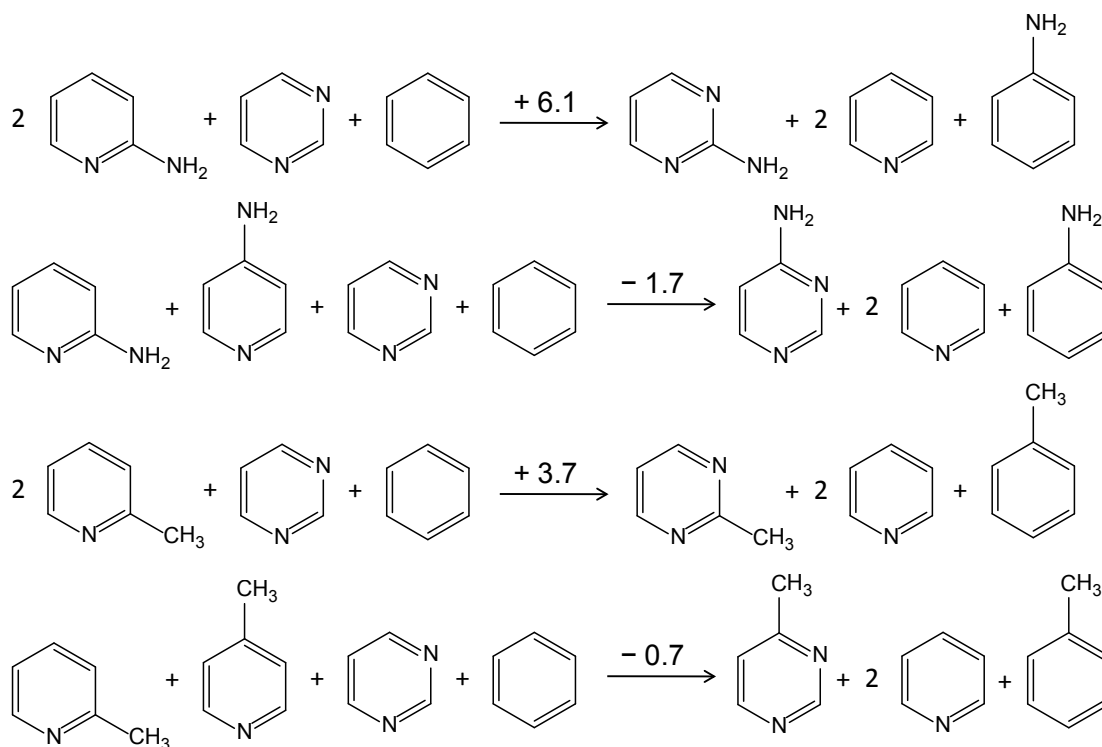


Figura 9.9. Equações químicas e correspondentes entalpias de reação calculadas computacionalmente usando o método G3, partindo de aminopiridinas, metilpiridinas e a pirimidina para a 2- e 4-aminopirimidinas e 2- e 4-metilpirimidinas, acertadas com benzeno e piridina. Valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.3.3. Aromaticidade

Os valores de NICS (tabela 9.7) tornam-se menos negativos, quando se passa do benzeno para a piridina e para a pirimidina, o que indica uma menor corrente diatrópica e, consequentemente, uma diminuição de aromaticidade. De acordo com as entalpias de interação, a deslocalização eletrônica entre os substituintes e os átomos de azoto do anel aumenta da pirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina, contudo, a aromaticidade diminui de acordo com os valores de NICS [3].

Tabela 9.8. Aromaticidade de Shannon e propriedades de QTAIM dos pontos críticos dos anéis.

Moléculas	Shannon	Pontos críticos do anel (QTAIM)		
		ρ_b / u.a.	$\nabla_r^2 \rho_b$ / u.a.	H_b / u.a.
Benzeno	0.00000	0.022	0.163	0.0067
Piridina	0.00045	0.024	0.177	0.0064
Pirimidina	0.00052	0.027	0.193	0.0061
2-Amino-4-metilpirimidina	0.00078	0.027	0.192	0.0060
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	0.00084	0.027	0.191	0.0061
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	0.00087	0.026	0.191	0.0061
2,4-Diaminopirimidina	0.00104	0.027	0.191	0.0060
2,4,6-Triaminopirimidina	0.00118	0.027	0.190	0.0060

A partir dos resultados apresentados na tabela 9.8, também se verifica que a aromaticidade diminui, de acordo com os valores de Shannon, na ordem de benzeno, piridina e pirimidina. À medida que a conjugação aumenta, da 2-amino-4-metilpirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina, a aromaticidade de Shannon também diminui. Este critério apenas falha na avaliação da ordem de aromaticidade da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, quando comparada com a ordem de estabilização prevista pelas entalpias de interação e os valores de NICS.

A partir das correlações obtidas em estudos anteriores [15-17], é possível concluir que a aromaticidade aumenta do benzeno para a piridina e para a pirimidina, de acordo com a densidade eletrónica (ρ_b) e o Laplaciano da densidade eletrónica ($\nabla_r^2 \rho_b$), mas diminui de acordo com a densidade eletrónica total, H_b (tabela 9.8). Contudo, as propriedades de QTAIM dos pontos críticos do anel parecem ser insensíveis às correntes eletrónicas π resultantes da interação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel, uma vez que estas permanecem inalteradas para todos os derivados da pirimidina (tabela 9.8).

Tabela 9.9. Valores de HOMA, HOMED e HOMEHD.

Moléculas	HOMA			HOMED			HOMEHD		
	GEO	EN	Total	GEO	EN	Total	GEO	EN	Total
Benzeno	0.000	0.013	0.987	0.000	0.000	1.000	0.000	0.005	0.995
Piridina	0.000	0.019	0.981	0.000	0.009	0.991	0.000	0.006	0.994
Pirimidina	0.000	0.008	0.992	0.000	0.005	0.995	0.000	0.002	0.998
2-Amino-4-metilpirimidina	0.002	0.012	0.986	0.002	0.007	0.991	0.001	0.003	0.995
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	0.000	0.017	0.983	0.000	0.007	0.992	0.000	0.005	0.995
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	0.027	0.019	0.954	0.012	0.009	0.979	0.011	0.006	0.983
2,4-Diaminopirimidina	0.032	0.012	0.956	0.011	0.006	0.983	0.010	0.004	0.986
2,4,6-Triaminopirimidina	0.000	0.015	0.985	0.000	0.006	0.994	0.000	0.005	0.995

De acordo com os critérios geométricos de aromaticidade, HOMA, HOMED e HOMEHD (tabela 9.9), a ordem de aromaticidade dos três tipos de anéis não é consistente entre os três critérios, assim como também não segue a ordem da entalpia de interação entre substituintes para os derivados da pirimidina estudados.

Do benzeno para a piridina e para a pirimidina, a aromaticidade diminui segundo os valores de NICS e Shannon, e a diferença de energia HOMO-LUMO (tabela 9.10) aumenta, o que está de acordo com a diminuição do comprimento de onda da primeira e segunda transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (tabela 9.11). Da 2-amino-4-metilpirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina, a diferença de energia HOMO-LUMO diminui enquanto a ressonância entre os substituintes e os átomos de azoto do anel aumenta, sendo a única exceção a 4-amino-2,6-dimetilpirimidina. Se a 4-amino-2,6-dimetilpirimidina for excluída da análise dos comprimentos de onda, é possível verificar que ambas as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ aumentam da 2-amino-4-metilpirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina, o que também está de acordo com a menor diferença de energia HOMO-LUMO; enquanto o comprimento de onda das transições $n \rightarrow \pi^*$ diminui nesta sequência, o que indica uma maior energia da transição e, possivelmente, uma maior estabilidade dos pares de elétrons não ligantes quando a conjugação se torna mais extensa.

Tabela 9.10. Diferença de energia HOMO-LUMO e dureza química.

Molécula	Energia HOMO – LUMO	Dureza Química
	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Benzeno	993	505.8
Piridina	1015	487.2
Pirimidina	1092	470.1
2-Amino-4-metilpirimidina	1208	430.0
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	954	433.8
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	1253	448.7
2,4-Diaminopirimidina	947	427.9
2,4,6-Diaminopirimidina	930	427.0

Tabela 9.11. Comprimento de onda das transições eletrónicas de UV-Vis.

Composto	Comprimento de onda / nm
Benzeno	204 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 254 ($\pi \rightarrow \pi^*$);
Piridina	201 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 251 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 263 ($n \rightarrow \pi^*$)
Pirimidina	200 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 243 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 280 ($n \rightarrow \pi^*$)
2-Amino-4-metilpirimidina	201 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 228 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 294 ($n \rightarrow \pi^*$)
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	200 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 229 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 291 ($n \rightarrow \pi^*$)
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	201 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 235 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 267 ($n \rightarrow \pi^*$)
2,4-Diaminopirimidina	206 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 230 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 282 ($n \rightarrow \pi^*$)
2,4,6-Diaminopirimidina	209 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 243 ($\pi \rightarrow \pi^*$); 269 ($n \rightarrow \pi^*$)

Segundo a dureza química [18], calculada em termos da energia de ionização e afinidade eletrónica (Energia de ionização – Afinidade eletrónica)/2 [18], o benzeno é menos reativo do que a piridina e a piridina é menos reativa do que a pirimidina, o que está de acordo com a maior aromaticidade da forma neutra do benzeno em relação à piridina, e desta em relação à pirimidina. Quanto aos derivados da pirimidina, estes são todos mais reativos do que a pirimidina, embora a 2-amino-4-metilpirimidina, a 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, a 2,4-diaminopirimidina e a 2,4,6-triaminopirimidina tenham reatividades semelhantes.

O número de onda do modo de Kekulé (figura 9.10) calculado com B3LYP/6-311+G(2df,p) para o benzeno é de 1333 cm^{-1} , que está relativamente de acordo com o valor experimental de 1309 cm^{-1} [19]. De acordo com o trabalho desenvolvido por Shaik e Hiberty [20-23], a uniformidade das ligações do benzeno deve-se às ligações σ do anel que resistem à distorção provocada pelas ligações π , por oposição à visão clássica. De facto, quando se excita um eletrão π no benzeno ($\pi \rightarrow \pi^*$), a sua frequência de vibração do modo de Kekulé aumenta para 1570 cm^{-1} [24], ou seja, é mais difícil distorcer o anel do benzeno

no seu estado excitado mesmo tendo menos elétrons π deslocalizados. A partir dos resultados apresentados na figura 9.10, é possível verificar que com a diminuição da aromaticidade do benzeno para a piridina e para a pirimidina, a energia necessária para distorcer os anéis também diminui; e à medida que a energia de interação entre substituintes aumenta da pirimidina para a 2,4,6-triaminopirimidina, a energia necessária para distorcer os anéis também aumenta. Ambas as dependências parecem seguir a visão clássica de que o aumento de deslocalização π contribui para estabilizar a estrutura planar dos anéis aromáticos.

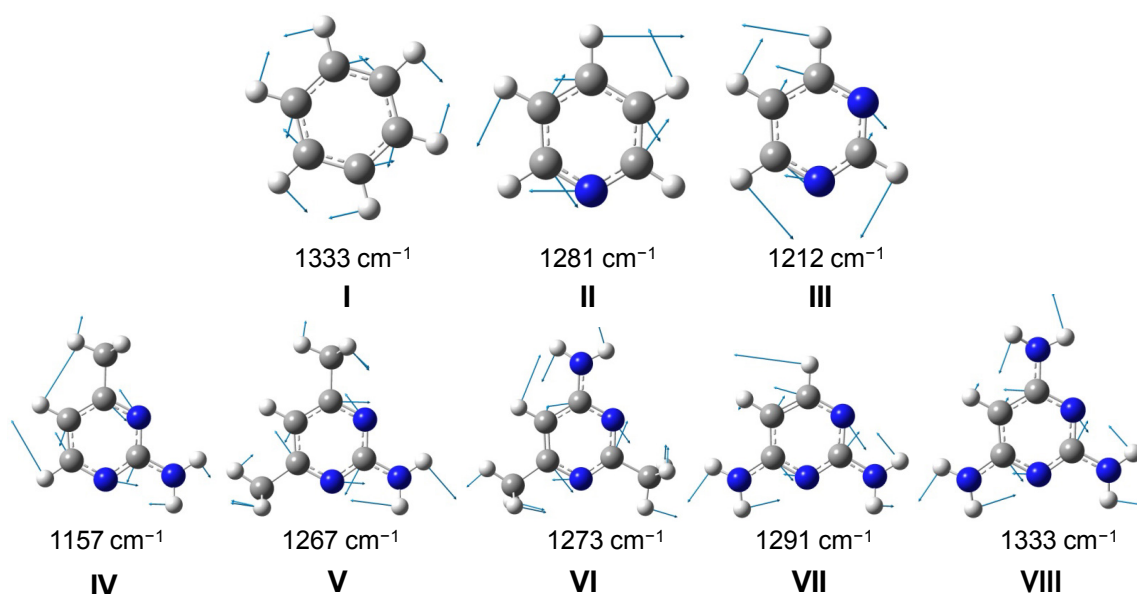


Figura 9.10. Modos vibracionais de Kekulé do benzeno (I), piridina (II), pirimidina (III), 2-amino-4-metilpirimidina (IV), 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (V), 4-amino-2,6-dimetilpirimidina (VI), 2,4-diaminopirimidina (VII) e 2,4,6-triaminopirimidina (VIII).

A maior aromaticidade do benzeno em relação à piridina, que por sua vez é mais aromática do que a pirimidina, é apoiada por critérios avaliados por outros autores e cujos valores são apresentados na tabela 9.12. Desta forma, o efeito anomérico proposto por Schleyer *et al.* [14] para estabilizar a pirimidina parece baixar a aromaticidade da mesma. Já o efeito mesomérico do grupo amina e a hiperconjugação do grupo metilo parecem ter qualitativamente o mesmo efeito nas várias propriedades estudadas, embora com magnitudes diferentes.

Tabela 9.12. Valores de índices de aromaticidade apresentados na literatura relativos ao benzeno, piridina e pirimidina.

Índice	Benzeno	Piridina	Pirimidina
Anisotropia relativa diamagnética calculada computacionalmente [25]	1	0.926	0.852
Anisotropia relativa diamagnética obtida experimentalmente [25]	1	0.96	0.84
Índice da corrente do anel [26]	1.751	1.731	1.727
Energia de ressonância [27] / kcal·mol ⁻¹	34	33	32
Critério da ligação de valência [28]	1.437	1.422	1.411
Energia de ressonância [29] / kcal·mol ⁻¹	45.8	43.3	40.6
Índice de aromaticidade unificado para anéis heterocíclicos [29]	100	86	84
Suscetibilidade diamagnética [29] / $-10^{-6} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{mole}^{-1}$	14.5	13.5	12.7
Corrente do anel [30]	1.0	0.970	0.898
Índice das ligações do anel [31]	0.0883	0.0877	0.0864
Índice de deslocalização eletrônica no centro do anel [32] / u.a.	2.67	2.52	2.42
Índice corrigido de deslocalização eletrônica no centro do anel [33] / u.a.	2.75	2.58	2.46
Intensidade relativa das correntes do anel induzidas [34] / % (ppm/ppm)	100	84	71
NICS(0) _{mzz} [14] / ppm	-36.12	-35.94	-35.15
Energia de ressonância com a função de onda localizada [14] / kcal·mol ⁻¹	61.39	61.30	60.87

9.4. Da 2-Hidroxi-piridina à 4(3H)-Pirimidinona: Como Controlar o Equilíbrio Tautomérico?

Neste tópico foi investigada a razão pela qual a entrada de um átomo de azoto no anel da *cis*-2-hidroxi-piridina e 2-piridinona, para dar origem, respetivamente, à *cis*-4-hidroxi-pirimidina e 4(3H)-pirimidinona, muda o equilíbrio tautomérico da forma enólica para a forma cetónica, no derivado da pirimidina. A influência da aromaticidade, pontes de hidrogénio intramoleculares e deslocalização eletrónica foi avaliada recorrendo aos NICS, à análise da densidade eletrónica de QTAIM e NBO, cargas de Mulliken e entalpias de reações apropriadas. As conclusões obtidas para estes sistemas permitem compreender o equilíbrio tautomérico ceto-enol em anéis heterocíclicos com átomos de azoto e justificar a preferência tautomérica em bases nucleicas derivadas da pirimidina.

9.4.1. Energias de tautomerização experimentais e computacionais

As equações químicas apresentadas na figura 9.11 representam as reações de tautomerização, da *cis*-2-hidroxi-piridina para a 2-piridinona e da *cis*-4-hidroxi-pirimidina para a 4(3H)-pirimidinona, sendo que na tabela 9.13, são apresentadas as respetivas energias de Gibbs molares padrão.

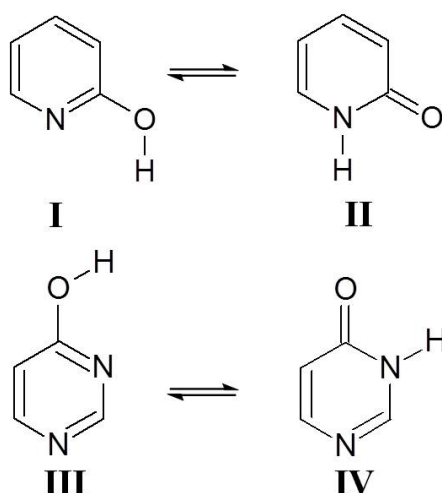


Figura 9.11. Equações químicas que representam o equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxi-piridina (I) e a 2-piridinona (II), e entre a 4-hidroxi-pirimidina (III) e a 4(3H)-pirimidinona (IV).

De acordo com dados espectroscópicos para o equilíbrio na fase gasosa [35] entre a 2-hidroxi-piridina e a 2-piridinona, a forma enólica predomina. Esta conclusão é suportada por todos os métodos computacionais usados, embora o G3, o CBS-APNO, o SCS-

MP2/aug-cc-pVTZ e o CCSD(T)/aug-cc-pVTZ permitam obter resultados concordantes com os obtidos experimentalmente com uma diferença inferior a $2.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. No caso do equilíbrio tautomérico entre a *cis*-4-hidroxipirimidina e a 4(3*H*)-pirimidinona, a forma cetónica predomina de acordo com resultados espectroscópicos experimentais [36,37]. Estes resultados são mal reproduzidos por MP2 com os dois conjuntos de funções de base usados (cc-pVTZ e aug-cc-pVTZ) e o CCSD(T)/cc-pVTZ. O G3 e o CBS-APNO dão resultados de acordo com os experimentais, assim como o SCS-MP2, embora seja de notar que este último dá melhores resultados que o CCSD(T) com os dois conjuntos de funções de base, pelo que pode ser considerado um bom compromisso entre custo computacional e exatidão para avaliar o equilíbrio tautomérico neste tipo de sistemas.

Tabela 9.13. Energias de Gibbs molares padrão de tautomerização, a $T = 298.15 \text{ K}$, experimentais e computacionais da 2-hidroxipiridina (I) para a 2-piridinona (II), e da 4-hidroxipirimidina (III) para a 4(3*H*)-pirimidinona (IV).

Método	$\Delta_r G_m^\circ(\text{I} \rightarrow \text{II}) / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta_r G_m^\circ(\text{III} \rightarrow \text{IV}) / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
Experimental	3.2 [35]	- 2.0 [36] - 2.4 [37]
G3	4.4	- 1.6
CBS-APNO	4.9	- 1.7
MP2/cc-pVTZ	12.5	5.0
MP2/aug-cc-pVTZ	10.7	3.7
SCS-MP2/cc-pVTZ	6.3	- 1.2
SCS-MP2/aug-cc-pVTZ	4.6	- 2.4
CCSD(T)/cc-pVTZ	7.2	1.2
CCSD(T)/aug-cc-pVTZ	5.3	- 0.3

9.4.2. Entropias de tautomerização

As entropias de tautomerização, calculadas a partir das entropias de tautomerização da *cis*-2-hidroxipiridina para a 2-piridinona e da *cis*-4-hidroxipirimidina para a 4(3*H*)-pirimidinona são 1.9 e $1.8 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$, ou seja, as duas reações são favorecidas entropicamente e a sua magnitude é aproximadamente a mesma. Como resultado, a mudança de equilíbrio tautomérico quando um átomo de azoto entra no anel da *cis*-2-hidroxipiridina e da 2-piridinona é causada por efeitos entálpicos.

9.4.3. Aromaticidade

De acordo com os valores de NICS(0) e NICS(± 1)_{zz} apresentados na tabela 9.14, a *cis*-2-hidroxipiridina apresenta uma aromaticidade mais elevada do que a *cis*-4-hidroxipirimidina, e a 2-piridinona é mais aromática do que a 4(3*H*)-pirimidinona. Tendo em conta as conclusões verificadas anteriormente (secções 9.1 e 9.2), isto é uma consequência da conjugação mais extensa dos grupos hidroxilo e carbonilo com os átomos de azoto do anel que resulta na diminuição da aromaticidade de acordo com este critério.

Tabela 9.14. Valores de NICS da *cis*-2-hidroxipiridina, 2-piridinona, *cis*-4-hidroxipirimidina e 4(3*H*)-pirimidinona.

Molécula	NICS(0) / ppm	NICS(± 1) _{zz} / ppm
<i>Cis</i> -2-hidroxipiridina	-6.88	-25.22
2-Piridinona	-2.16	-11.62
<i>Cis</i> -4-hidroxipirimidina	-5.81	-23.84
4(3 <i>H</i>)-Pirimidinona	-0.97	-10.27
2-Piridinona (otimizada em água)	-2.22	-11.78

As formas cetónicas também apresentam uma menor aromaticidade do que as formas enólicas. A partir das estruturas computacionais, é possível observar uma diminuição do comprimento de ligação C–O e um aumento do comprimento de ligação C–N da *cis*-2-hidroxipiridina para a 2-piridinona (figura 9.12). A mesma tendência é verificada para as estruturas da *cis*-4-hidroxipirimidina e da 4(3*H*)-pirimidinona. Esta variação dos comprimentos de ligação é consistente com a predominância de uma estrutura de ressonância do tipo I em vez do tipo II (figura 9.13), o que explica a menor aromaticidade da 2-piridinona e da 4(3*H*)-pirimidinona, dado que esta estrutura apenas possui quatro eletrões que irão contribuir para a deslocalização π , em vez de seis conforme é necessário tendo em conta a regra de Hückel, e permitido por uma estrutura do tipo II.

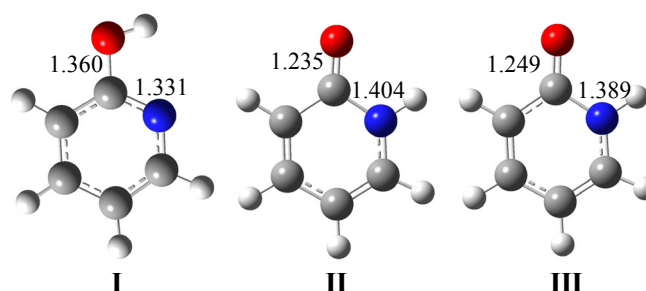


Figura 9.12. Estruturas moleculares e distâncias C–O e C–N (Å) para a *cis*-2-hidroxipiridina (I), 2-piridinona na fase gasosa (II) e 2-piridinona em solução aquosa (III).

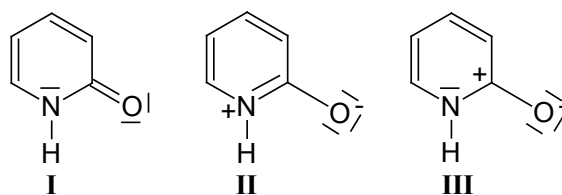


Figura 9.13. Estruturas de ressonância da 2-piridinona.

Por outro lado, uma estrutura do tipo II, apesar de manter a aromaticidade do anel da forma enólica, iria forçar o átomo de azoto do anel, que habitualmente se comporta como atraído σ and π , a perder o seu par de eletrões não-ligante, para além do oxigénio do grupo carbonilo passar a ter três pares de eletrões não ligantes à sua volta, resultando numa maior repulsão eletrónica. Quanto à estrutura do tipo III, também teria três pares de eletrões não ligantes à volta do oxigénio e não iria compensar com maior aromaticidade do que uma estrutura do tipo I. Para confirmar estas explicações, a estrutura da 2-piridinona foi reotimizada em água, dado que é um solvente polar capaz de aumentar a contribuição das estruturas II ou III. Como resultado, quando se compara a estrutura da 2-piridinona otimizada em fase aquosa com a otimizada em fase gasosa (figura 9.12), verifica-se que o comprimento de ligação C–O aumenta, o comprimento de ligação C–N diminui, os valores de NICS indicam maior aromaticidade e a análise de NBO indica que a energia de perturbação de segunda ordem entre o par de eletrões não-partilhado do átomo de azoto dador de eletrões e o grupo carbonilo aceitador ($n_N \rightarrow \sigma^*(C-O)$) aumenta de $323.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, na estrutura otimizada em fase gasosa, para $346.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, na estrutura otimizada em água. Contudo, a energia eletrónica da estrutura otimizada em água é $2.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (energias eletrónicas SCS-MP2/aug-cc-pVTZ, em fase gasosa) mais elevada do que a energia eletrónica otimizada em fase gasosa, tal como seria esperado pelo aumento da contribuição de uma estrutura de ressonância do tipo II.

Para se avaliar a influência da aromaticidade no equilíbrio tautomérico, a variação dos valores de NICS da *cis*-2-hidroxipiridina para a 2-piridinona e da *cis*-4-hidroxipirimidina para a 4(3*H*)-pirimidinona foi calculada, conforme apresentado na tabela 9.15. A variação da aromaticidade de acordo com os valores de NICS(0) e NICS(± 1)_{zz} é semelhante para os dois casos, sendo a maior diferença encontrada para $\Delta\text{NICS}(0)$. Dado que os valores de NICS no plano do anel (NICS(0)) são mais afetados por correntes eletrónicas σ , esta diferença pode ser explicada por um efeito indutivo mais forte na 4(3*H*)-pirimidinona, o que resulta num $\Delta\text{NICS}(0)$ de reação mais elevado. Os valores de $\Delta\text{NICS}(\pm 1)$ _{zz} mostram que a formação da forma cetónica tem um efeito semelhante na corrente eletrónica π .

Tabela 9.15. Variação dos valores de NICS para as duas reações de tautomerização.

Reação	$\Delta\text{NICS}(0)$ / ppm	$\Delta\text{NICS}(\pm 1)_{\text{ZZ}}$ / ppm
<i>cis</i> -2-hidroxipiridina \rightarrow 2-piridinona	+ 4.72	+ 13.60
<i>cis</i> -4-hidroxipirimidina \rightarrow 4(3 <i>H</i>)-pirimidinona	+ 4.84	+ 13.57

9.4.4. Pontes de hidrogénio intramoleculares

A análise de densidade eletrónica de QTAIM não revela qualquer ponto crítico entre o hidrogénio da ligação N–H e o oxigénio do grupo carbonilo na piridinona ou na 4(3*H*)-pirimidinona, indicando a inexistência de pontes de hidrogénio intramoleculares nestas moléculas, o que está de acordo com as regras geométricas de Baker e Hubbard [13] usadas para identificar pontes de hidrogénio (secção 1.3.1). Apesar da análise das distâncias interatómicas (tabela 9.16) indicar a existência de pontes de hidrogénio, o ângulo N–H \cdots O (cerca de 70°) é desfavorável.

Tabela 9.16. Algumas distâncias interatómicas, ângulos e cargas de Mulliken da 2-piridinona e 4(3*H*)-pirimidinona.

Molécula	$d(\text{H}\cdots\text{O})$ / Å	$d(\text{N}\cdots\text{O})$ / Å	$\theta(\text{N}-\text{H}\cdots\text{O})$ / °	$\rho(\text{N})$ / e	$\rho(\text{O})$ / e
2-Piridinona	2.439	2.290	69.5	–0.514	–0.564
4(3 <i>H</i>)-Pirimidinona	2.474	2.296	68.0	–0.499	–0.542

Para se compreender melhor a influência do ângulo N–H \cdots O na formação de uma ponte de hidrogénio intramolecular, foram geradas coordenadas de modo a manter o comprimento de ligação N–H e a distância H \cdots O iguais às da 2-piridinona, mas considerando diferentes ângulos entre 60° e 180° (figura 9.14). Aplicando a análise de QTAIM a estas estruturas, foi possível verificar que o ângulo mínimo para ocorrer uma ponte de hidrogénio está entre 122° e 122.5°. Para ângulos iguais ou superiores a 122.5°, existe um ponto crítico entre o hidrogénio e o oxigénio. Para ângulos menores, o ponto crítico encontra-se entre o azoto e o oxigénio, o que significa que para ângulos menores as nuvens eletrónicas dos átomos mais eletronegativos interagem demasiado, dificultando a formação de uma ligação entre o oxigénio e o hidrogénio.

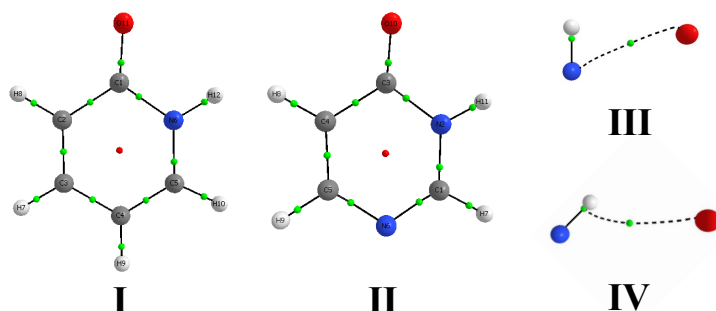


Figura 9.14. Pontos críticos detetados durante a análise de QTAIM para a 2-piridinona (I), 4(3*H*)-pirimidinona (II), e estruturas N-H...O com distâncias N-H e H...O iguais às encontradas na estrutura amida da 2-piridinona e um ângulo N-H...O de 90° (III) e 122.5° (IV).

9.4.5. A ligação N-H

As distâncias interatômicas e as cargas das estruturas amida apresentadas na tabela 9.16, permitem explicar a mudança no equilíbrio tautomérico quando um átomo de azoto entra no anel da 2-hidroxipiridina e 2-piridinona para formar a 4-hidroxipiridimidina e 4(3*H*)-pirimidinona, respetivamente. À medida que as distâncias interatômicas H...O e N...O aumentam e as cargas dos átomos eletronegativos são menos negativas na 4(3*H*)-pirimidinona em relação à 2-piridinona, existe uma menor concentração de densidade eletrónica na primeira.

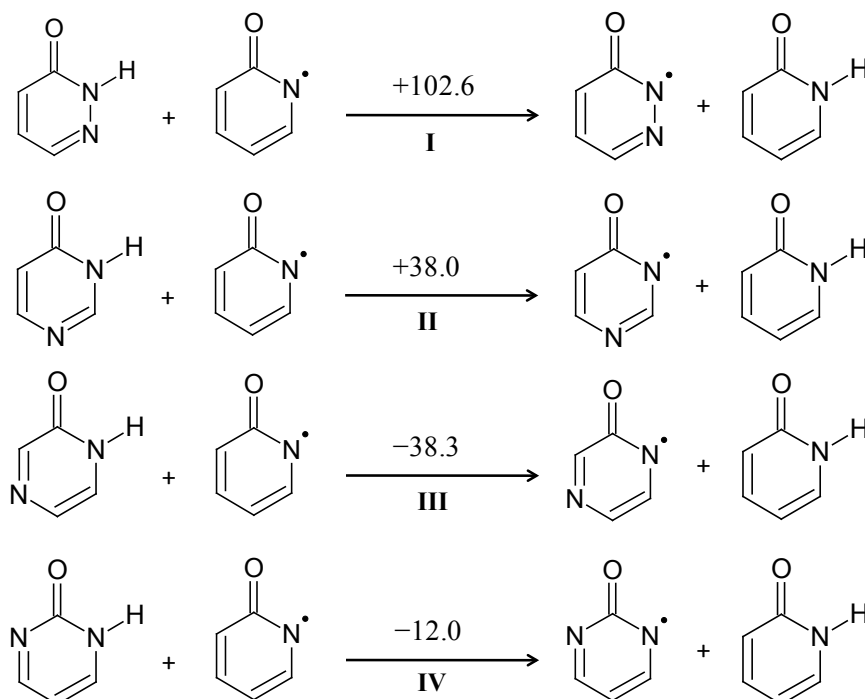


Figura 9.15. Equações químicas que representam a diferença entre a entalpia molar de dissociação padrão (em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), a $T = 298.15\text{ K}$, da ligação N-H da 3(2*H*)-pirazidinona (I), 4(3*H*)-pirimidinona (II), 2(1*H*)-pirazinona (III) e 2-pirimidinona (IV), e da ligação N-H da 2-piridinona.

A influência da diminuição da densidade eletrónica na energética destas moléculas foi investigada através do cálculo da energia de dissociação da ligação N-H da 4(3*H*)-pirimidinona em relação à 2-piridinona, segundo a equação química II apresentada na figura 9.15. A entalpia da reação II, obtida computacionalmente através do método G3, foi de 38.0 kJ·mol⁻¹, o que parece indicar que a ligação N-H é mais forte na 4(3*H*)-pirimidinona do que na 2-piridinona.

Para testar a influência da posição do átomo de azoto relativamente à estrutura amida, a entalpia de tautomerização foi calculada para vários isómeros da 4-hidroxipirimidina e 4(3*H*)-pirimidinona, respetivamente. Quando um átomo de azoto está em posição adjacente ao átomo de azoto da estrutura amida, a forma cetónica é favorecida, de acordo com a entalpia de tautomerização da *cis*-3-hidroxipiridazina (I, fig. 9.16) para a 3(2*H*)-pirazidinona (II, fig. 9.16), conforme apresentado na figura 9.16. Neste caso, a forma cetónica é ainda mais favorecida do que no caso do equilíbrio tautomérico entre a 4-hidroxipirimidina (III, fig 9.16) e a 4(3*H*)-pirimidinona (IV, fig 9.16) e a dissociação da ligação N-H da 3(2*H*)-pirazidinona (I, fig 9.15) possui uma entalpia ainda mais elevada. No caso dos equilíbrios tautoméricos entre a *cis*-2-hidroxipirazina (V, fig 9.16) e a 2(1*H*)-pirazinona (VI, fig 9.16), e entre a 2-hidroxipirimidina (VII, fig 9.16) e a 2-pirimidinona (VIII, fig 9.16), a forma enólica é favorecida e a entalpia de dissociação é menor do que na 2-piridinona. Desta forma, é possível mostrar que quanto mais próximo está um átomo de azoto atraiador de eletrões do átomo de azoto do fragmento amida, mais forte é a ligação N-H e mais favorecida é a forma cetónica.

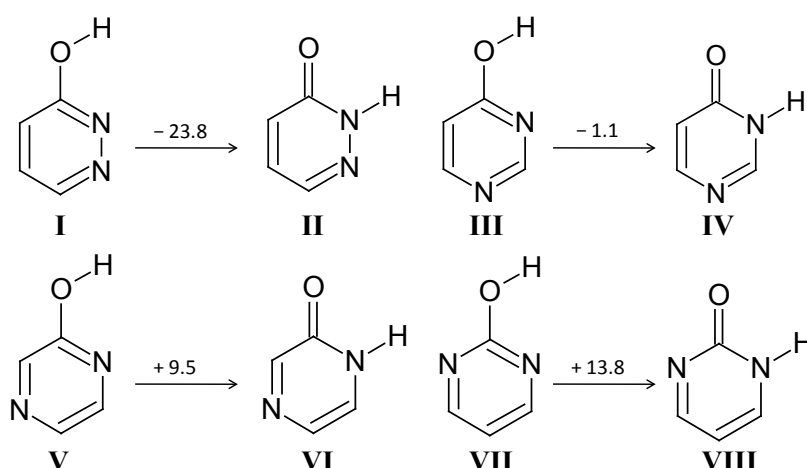


Figura 9.16. Equações químicas e respetivas entalpias de tautomerização (em kJ·mol⁻¹) calculadas computacionalmente com o método G3, da *cis*-3-hidroxipiridazina (I) para a 3(2*H*)-pirazidinona (II), da *cis*-4-hidroxipirimidina (III) para a 4(3*H*)-pirimidinona (IV), da *cis*-2-hidroxipirazina (V) para a 2(1*H*)-pirazinona (VI) e da 2-hidroxipirimidina (VII) para a 2-pirimidinona (VIII).

No equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxipirimidina (VII, fig 9.16) e a 2-pirimidinona (VIII, fig 9.16), a forma enólica é favorecida, o que está de acordo com a citosina também

existir predominantemente sob esta forma [38-40], enquanto a timina e o uracilo existem predominantemente sob a forma cetónica [39-42]. Este último caso pode ser explicado pelo facto da forma cetónica ser favorecida entre a *cis*-4-hidroxipirimidina e a 4(3*H*)-pirimidinona, uma vez que se for assumido um grupo carbonilo na posição quatro da timina e do uracilo, isto significa que o átomo de azoto em posição três deixa de se comportar como um atraidor de eletrões π e não irá conjugar com o grupo hidroxilo em posição dois (2-hidroxi-4(3*H*)-pirimidinona). A partir da análise de NBO da 2-hidroxi-4(3*H*)-pirimidinona, foi possível verificar que o par de eletrões não-partilhado em posição três apenas interage com o grupo carbonilo em posição quatro ($n_{N3} \rightarrow \sigma^*(C_4-O_4) = 403.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), mas não interage com o grupo hidroxilo em posição dois de nenhuma forma. Por outro lado, a análise de NBO do uracilo revela que quando existe um grupo carbonilo em posição dois em vez de um grupo hidroxilo, o átomo de azoto em posição três dá eletrões aos dois grupos carbonilo em posições dois ($n_{N3} \rightarrow \sigma^*(C_2-O_2)$) e quatro ($n_{N3} \rightarrow \sigma^*(C_4-O_4)$), com energias de interação de $355.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $285.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respetivamente. Enquanto os dois pares de eletrões não partilhados do grupo hidroxilo em posição dois da 2-hidroxi-4(3*H*)-pirimidinona têm uma energia de interação (perturbação de segunda ordem) com o átomo de azoto aceitador de eletrões na posição um ($n_{O2} \rightarrow \sigma^*(C_2-N_1)$) de $262.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, mas com o átomo de azoto aceitador de eletrões na posição três ($n_{O2} \rightarrow \sigma^*(C_2-N_3)$) de apenas $5.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.5. 4-Hidroxipirimidina/4(3H)-Pirimidinona: Efeitos Substituintes

A entalpia de formação, no estado gasoso, da 4(3H)-pirimidinona foi comparada com resultados computacionais, usando reações isodésmicas que consideram nos reagentes os efeitos entálpicos de isómeros da hidroxipirimidina e da pirimidina. O estudo computacional foi alargado à 2-, 3- e 4-hidroxipirimidinas. A influência da aromaticidade e pontes de hidrogénio intramoleculares foi avaliada recorrendo aos NICS e à análise da densidade eletrónica de QTAIM.

9.5.1. Estabilidade Entálpica Relativa Experimental e Computational

A entalpia de formação da 4(3H)-pirimidinona, no estado gasoso, foi analisada em termos da equação química I (figura 9.17), representando uma reação isodésmica, que considera uma interação entre o grupo hidroxilo e o átomo de azoto do anel, em posição *orto* (2-hidroxipirimidina); uma interação entre o grupo hidroxilo e o átomo de azoto do anel, em posição *para* (4-hidroxipirimidina); e uma interação entre dois átomos de azoto em posição *meta* (pirimidina).

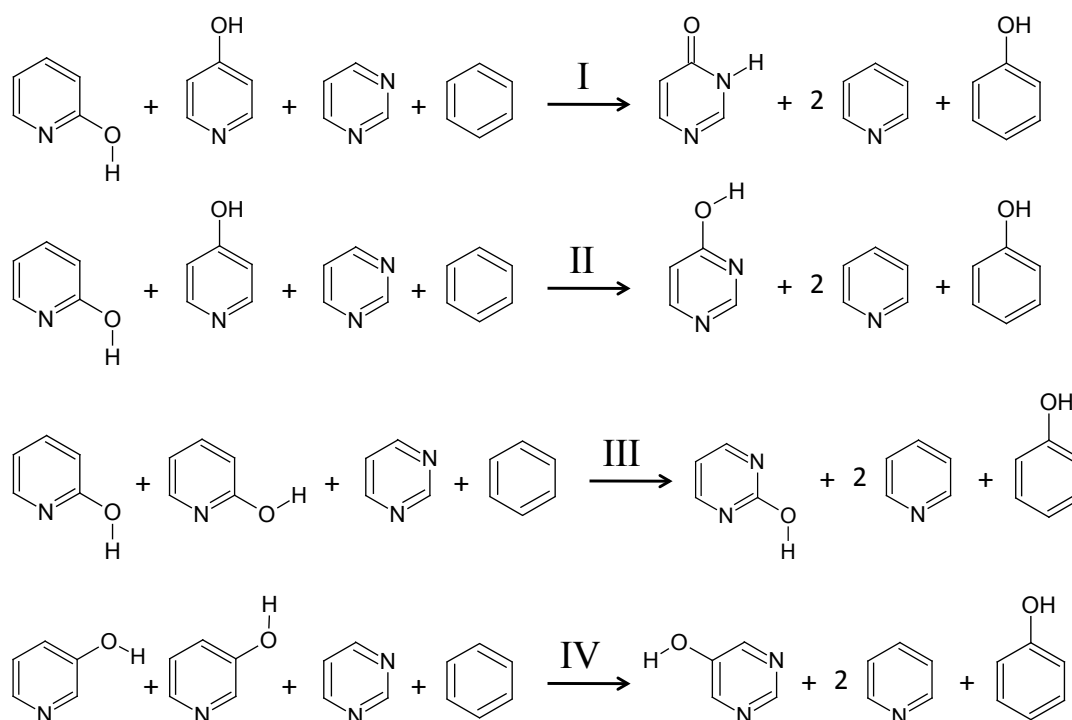


Figura 9.17. Equações químicas que consideram os efeitos entálpicos mais importantes do grupo hidroxilo nas diferentes posições do anel da pirimidina, a partir das interações dos isómeros da hidroxipirimidina e da pirimidina.

Os resultados experimentais e computacionais, apresentados na tabela 9.17, para a reação I estão de acordo dentro da incerteza experimental. As reações representadas pelas equações químicas I e II, que consideram nos reagentes os principais efeitos entálpicos da 4(3*H*)-pirimidinona e da 4-hidroxipirimidina, respetivamente, são praticamente atérmicas, o que significa que o equilíbrio tautomérico tem um efeito pequeno quando comparado com a magnitude dos efeitos entálpicos entre o grupo hidroxilo em posição quatro e os átomos de azoto do anel da pirimidina. O facto da reação II ser praticamente atérmica também indica que os efeitos entálpicos são praticamente aditivos da *cis*-2-hidroxipiridina, 4-hidroxipiridina e pirimidina para a 4-hidroxipirimidina. Quanto aos resultados obtidos para as reações III e IV, é possível concluir que a 2-hidroxipirimidina possui uma instabilidade entálpica e na 5-hidroxipirimidina os efeitos entálpicos são praticamente aditivos, considerando os isómeros apropriados da hidroxipiridina e da pirimidina.

Tabela 9.17. Entalpias experimentais e computacionais para as reações apresentadas na figura 9.17.

Reação	$\Delta_r H_m^\circ(\text{Exp.}) / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta_r H_m^\circ(\text{Comp.}) / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
I	+ 2.1 ± 3.9	– 1.4
II	---	– 0.3
III	---	+11.1
IV	---	– 0.3

9.5.2. Aromaticidade

Para avaliar a influência da aromaticidade nas entalpias das reações descritas pelas equações químicas II, III e IV apresentadas na figura 9.17, foi calculada a variação dos valores de NICS de cada reação (tabela 9.18). A partir dos valores de $\Delta\text{NICS}(0)$ e $\Delta\text{NICS}(\pm 1)_{ZZ}$ é possível verificar que a aromaticidade praticamente se anula considerando os reagentes e os produtos de cada reação. Contudo, todos os valores, exceto um, são negativos o que indica que as hidroxipirimidinas apresentam, em geral, ligeiramente maior aromaticidade do que as correspondentes hidroxipiridinas. A exceção é o valor de $\Delta\text{NICS}(0)$ para a reação III, o que parece indicar uma ligeira quebra de aromaticidade na 2-hidroxipirimidina, sendo os valores de $\Delta\text{NICS}(\pm 1)_{ZZ}$ desta reação também menos negativos do que os valores das reações II e IV, o que pode explicar a instabilidade entálpica verificada neste composto.

Tabela 9.18. Variação dos valores de NICS das reações II, III e IV, representadas na figura 9.18.

Reação	$\Delta\text{NICS}(0)$ / ppm	$\Delta\text{NICS}(\pm 1)_{\text{ZZ}}$ / ppm
II	- 0.09	- 0.15
III	+ 0.11	- 0.03
IV	- 0.18	- 0.17

9.5.3. Pontes de hidrogénio intramoleculares

Outro fator que poderia influenciar os efeitos entálpicos verificados nas reações II e III seria a ligação de hidrogénio entre o átomo de hidrogénio do grupo hidroxilo e o átomo de azoto do anel em posição adjacente. A molécula mais simples em que esta ligação intramolecular pode ocorrer é a 2-hidroxipiridina. Uma possível explicação para os resultados apresentados na tabela 9.17, seria se ligações intramoleculares de força semelhante existissem na 2-hidroxipiridina e 4-hidroxipirimidina, mas fossem mais fracas na 2-hidroxipirimidina. Contudo, a análise da densidade eletrónica de QTAIM não revelou qualquer ponto crítico entre os átomos de hidrogénio do grupo hidroxilo e o átomo de azoto do anel em nenhuma das moléculas (figura 9.18), o que indica que não existem pontes de hidrogénio intramoleculares.

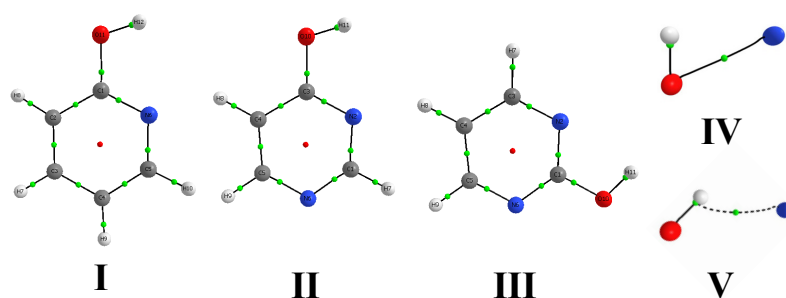


Figura 9.18. Pontos críticos, obtidos a partir da análise de QTAIM, da *cis*-2-hidroxipiridina (I), *cis*-4-hidroxipirimidina (II), 2-hidroxipirimidina (III), e estruturas O-H...N com distâncias O-H e H...N iguais às encontradas na *cis*-2-hidroxipiridina e um ângulo O-H...N de 90° (IV) e 122.5°(V).

De acordo com os dados apresentados na tabela 9.19, para estas três moléculas é possível verificar, que embora as distâncias interatômicas pudessem indicar uma ponte de hidrogénio de acordo com a regra geométrica de Baker e Hubbard [13] (secção 1.3.1), o ângulo O-H...N_{anel} (cerca de 80°) é claramente desfavorável.

Tabela 9.19. Distâncias interatômicas e ângulos das pontes de hidrogénio O–H···N_{anel} da *cis*-2-hidroxi-*piridina*, *cis*-4-hidroxi-*pirimidina* e 2-hidroxi-*pirimidina*.

Molécula	$d(\text{H}\cdots\text{N}_{\text{anel}}) / \text{\AA}$	$d(\text{O}\cdots\text{N}_{\text{anel}}) / \text{\AA}$	$\theta(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}_{\text{anel}}) / ^\circ$
<i>Cis</i> -2-hidroxi- <i>piridina</i>	2.239	2.298	81.0
<i>Cis</i> -4-hidroxi- <i>pirimidina</i>	2.252	2.298	80.3
2-Hidroxi- <i>pirimidina</i>	2.232	2.291	80.9

A influência do ângulo O–H···N nas pontes de hidrogénio também foi analisado por QTAIM. Foram geradas coordenadas de modo a manter as distâncias O–H e H···N da 2-hidroxi-*piridina*, mas variando o ângulo O–H···N. A aplicação da teoria de QTAIM revelou que o ângulo mínimo para uma ponte de hidrogénio intramolecular se encontra entre 122° e 122.5°. Para ângulos de 122.5° ou superiores, é possível verificar um ponto crítico entre o átomo de hidrogénio e o átomo de azoto do anel, e para ângulos inferiores é possível verificar um ponto crítico entre o átomo de oxigénio e o átomo de azoto, o que indica que para ângulos mais pequenos os átomos mais eletronegativos interagem demasiado, dificultando a formação de uma ponte de hidrogénio entre o átomo de hidrogénio e o átomo de azoto do anel.

9.6. Será o Uracilo Aromático?

Para avaliar a aromaticidade do uracilo, a sua entalpia de hidrogenação foi calculada a partir das entalpias de formação, no estado gasoso, do uracilo e do 5,6-dihidrouracilo. Vários métodos computacionais foram usados para obter a entalpia de hidrogenação do uracilo, mas apenas recorrendo ao G3 se obteve resultados de acordo com os experimentais. A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que o uracilo possui 30.0 % de caráter aromático, na fase gasosa. Recorrendo a métodos de solvatação computacionais (implícitos, explícitos e híbridos), foi possível obter um valor de referência para a entalpia de hidrogenação do uracilo na fase aquosa e analisar o efeito da polaridade e das pontes de hidrogénio na aromaticidade do uracilo. O valor da entalpia de hidrogenação obtido computacionalmente para a fase aquosa foi comparado com o valor experimental calculado para a fase cristalina, onde também existe a influência de polaridade e pontes de hidrogénio. Os efeitos na fase cristalina foram explorados computacionalmente, simulando dímeros com moléculas sobrepostas ou ligadas no mesmo plano por pontes de hidrogénio.

9.6.1. Entalpia de hidrogenação do uracilo experimental e computacional

Na tabela 9.20 e figura 9.19, é apresentada a entalpia de hidrogenação do uracilo calculada a partir da entalpia de formação, no estado gasoso, do 5,6-dihidrouracilo, obtida neste trabalho, e do uracilo, revista por Dorofeeva e Vogt ($\Delta_f H_m^o(g) = (301.5 \pm 2.5) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [43]) após revisão da literatura [44-48].

Tabela 9.20. Entalpia molar de hidrogenação padrão ($p^o = 0.1 \text{ MPa}$) do uracilo, na fase gasosa, a $T = 298.15 \text{ K}$.

Método	$\frac{\Delta_{\text{hid}} H_m^o(g)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Experimental	-75.7 ± 3.0
B3LYP/6-311+G(2df,p)	$-59.3 (-16.4)^a$
CBS-APNO	$-80.0 (+4.3)^a$
G3(MP2)	$-70.8 (-4.9)^a$
G3	$-75.8 (+0.1)^a$

^a Diferença entre o valor experimental e computacional.

A entalpia de hidrogenação do uracilo foi calculada computacionalmente usando os métodos B3LYP, G3(MP2), G3 e CBS-APNO. O B3LYP foi usado com um conjunto de funções de base suficientemente grande e flexível, 6-311+G(2df,p), mas subestima a exotermicidade da reação por $16.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. O G3(MP2) também subestima a exotermicidade da reação por $4.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, um valor fora da incerteza experimental obtida. Recorrendo ao G3 é possível obter um resultado de acordo com o valor experimental, o que suporta o uso de energias eletrônicas MP4 para extrapolar o conjunto de funções de base em vez de MP2 como no caso do G3(MP2). O CBS-APNO foi o método mais exigente, ao nível do tempo de computação, e é o mais exato do tipo de métodos denominado por Conjunto de Funções de Base Completo (CBS). Este método inclui um cálculo de energia eletrônica de QCISD(T)/6-311++G(2df,p), contudo, sobrestima a exotermicidade da reação por $4.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, o que está fora da incerteza experimental do valor de entalpia de hidrogenação. O método G3 foi também testado para a entalpia de hidrogenação do benzeno (3), ciclohexeno (4) e eteno (5), e os resultados, apresentados na figura 9.19, estão de acordo com os calculados a partir das entalpias de formação, no estado gasoso, obtidas experimentalmente. Desta forma, sempre que possível, o método G3 foi usado neste trabalho.

A entalpia de hidrogenação do uracilo para dar a forma enólica do 5,6-dihidrouracilo, a 5,6-dihidro-2,4-dihidroxipirimidina (2), também foi calculada computacionalmente. Comparando o valor computacional com o valor experimental obtido neste trabalho, é possível confirmar que também o 5,6-dihidrouracilo existe predominantemente sob a forma cetônica, no estado gasoso.

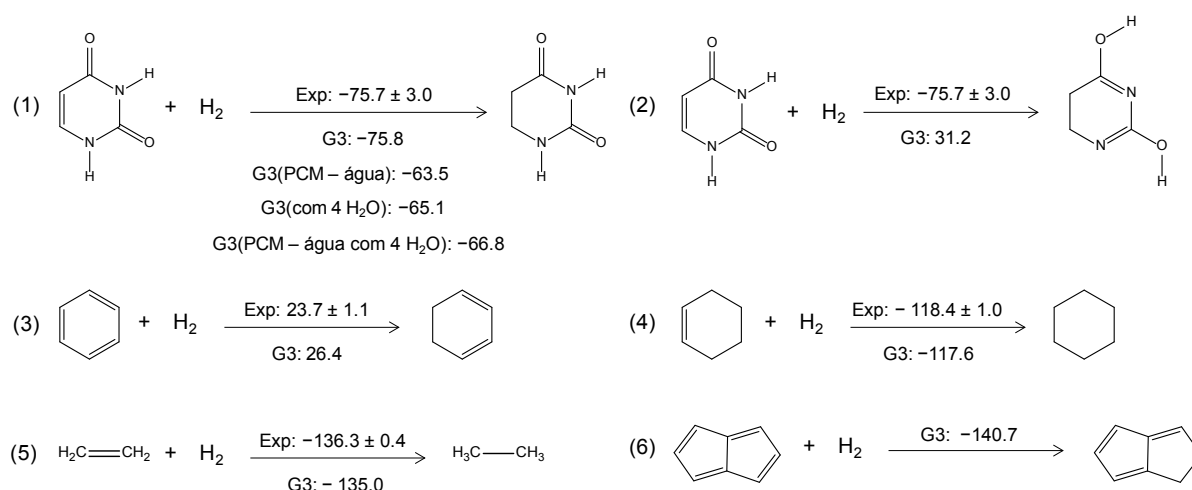


Figura 9.19. Equações químicas e respectivas entalpias molares de hidrogenação padrão do uracilo (1), benzeno (3), ciclohexeno (4), eteno (5) e pentaleno (6) experimentais e computacionais, na fase gasosa, a $T = 298.15 \text{ K}$. Para o uracilo os valores calculados para a fase aquosa também são apresentados. Todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.6.2. A aromaticidade do uracilo a partir da entalpia de hidrogenação

Comparando a entalpia de hidrogenação do uracilo com a do benzeno, do ciclohexeno e do eteno é possível obter uma medida indireta da estabilização entálpica devido à aromaticidade. Com a diminuição da aromaticidade, a estabilidade entálpica dos compostos em relação aos seus derivados hidrogenados também diminui e a reação de hidrogenação torna-se menos endotérmica ou mais exotérmica (figura 9.19). Para um composto antiaromático, tal como o pentaleno, a sua entalpia de hidrogenação será menor do que a entalpia de hidrogenação do ciclohexeno, que pode ser considerado como referência para um sistema não-aromático, ou o eteno, que não possui qualquer tipo de deslocalização eletrónica da ligação dupla. Desta forma, considerando o benzeno e o ciclohexeno como referências para um sistema totalmente aromático e não-aromático, respetivamente, é possível calcular a aromaticidade relativa do uracilo de acordo com a equação (9.6).

$$\text{Aromaticidade relativa (\%)} = \frac{\Delta_{\text{hid}} H_m^{\circ}(\text{uracilo}) - \Delta_{\text{hid}} H_m^{\circ}(\text{n\~{a}o-arom\~{a}tico})}{\Delta_{\text{hid}} H_m^{\circ}(\text{benzeno}) - \Delta_{\text{hid}} H_m^{\circ}(\text{n\~{a}o-arom\~{a}tico})} \times 100 \quad (9.6)$$

De acordo com os valores experimentais da hidrogenação do benzeno, ciclohexeno e uracilo, é possível calcular a aromaticidade relativa do uracilo como sendo 30.0 %. Isto pode ser devido à contribuição das estruturas de ressonância apresentadas na figura 9.20 para a estrutura do uracilo, que resulta num aumento da sua aromaticidade.

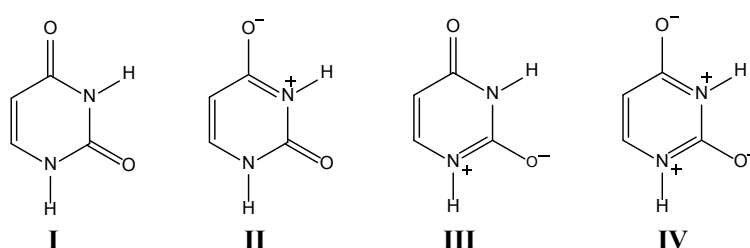


Figura 9.20. Estruturas de ressonância do Uracilo.

Aplicando a equação anterior aos valores de NICS e PDI, apresentados na tabela 9.21, é possível verificar as conclusões obtidas anteriormente para a entalpia de hidrogenação. Os valores absolutos de NICS revelam-se pouco consistentes, uma vez que de acordo com NICS(+1) e NICS(+1)_{zz} o uracilo possui alguma aromaticidade, de acordo com NICS(0) não é aromático e de acordo com NICS(0)_{zz} é anti-aromático.

Tabela 9.21. Valores absolutos e relativos de aromaticidade de acordo com NICS e PDI.

Molécula	NICS(0) ppm	NICS(0) _{zz} ppm	NICS(+1) ppm	NICS(+1) _{zz} ppm	PDI u.a.
Benzeno	-7.80	-15.70	-7.80	-29.77	0.0994
Uracilo	-0.53	15.22	-1.30	-2.28	0.0223
Ciclohexano	-0.03	22.10	1.26	2.56	0.0129
Aromaticidade relativa do uracilo / %					
	6.4	18.2	28.3	15.0	10.9

Contudo, calculando a aromaticidade relativa para cada índice de NICS é possível obter uma aromaticidade entre 6.4 % e 28.3 % que também pode ser considerada estar em acordo qualitativo com o valor calculado a partir da entalpia de hidrogenação. A partir dos valores de PDI é possível chegar a uma aromaticidade relativa de 10.9 %, o que também considera o uracilo como tendo alguma aromaticidade.

Analisando a aromaticidade do uracilo de acordo com o HOMA (tabela 9.22), é possível concluir que o uracilo tem algum carácter aromático, embora as parametrizações mais recentes HOMED e HOMEHD pareçam sobrestimar a aromaticidade do uracilo quando comparados com a aromaticidade relativa obtida através da entalpia de hidrogenação, NICS e PDI. Os efeitos energéticos (EN), conforme definido pelo HOMA, também parecem ter um maior efeito para a diminuição da aromaticidade do uracilo do que a alteração do comprimento de ligação do anel (GEO).

Tabela 9.22. Valores de desaromatização geométrica (GEO), energética (EN) e valores de HOMA, HOMED e HOMEHD totais do uracilo.

HOMA			HOMED			HOMEHD		
GEO	EN	Total	GEO	EN	Total	GEO	EN	Total
0.245	0.341	0.414	0.089	0.270	0.641	0.080	0.239	0.681

As estruturas de ressonância zwitteriônicas II, III e IV, apresentadas na figura 9.20, são mais polares do que a forma neutra I, e devem ser favorecidas quando o uracilo está num meio mais polar. Por esta razão, o efeito da solvatação por parte da água vai ser estudado na secção seguinte.

9.6.3. Solvatação: o efeito da polaridade e pontes de hidrogénio na aromaticidade do uracilo

A entalpia de hidrogenação do uracilo na fase aquosa foi calculada recorrendo ao método G3 com o Modelo Contínuo de Solvatação (PCM), sendo $12.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ menos negativa, ou seja, mais aromática na fase aquosa do que na fase gasosa, considerando a diferença entre os valores calculados com o G3 nas duas fases.

A geometria do uracilo, apresentada na figura 9.21, também confirma este aumento de aromaticidade na fase aquosa, de acordo com os valores de HOMA. As ligações do anel tendem a diminuir e as duas ligações C–O aumentam, conforme seria de esperar através do aumento da contribuição das estruturas de ressonância zwitteriônicas (figura 9.20), mais polares e aromáticas, para a estrutura do uracilo.

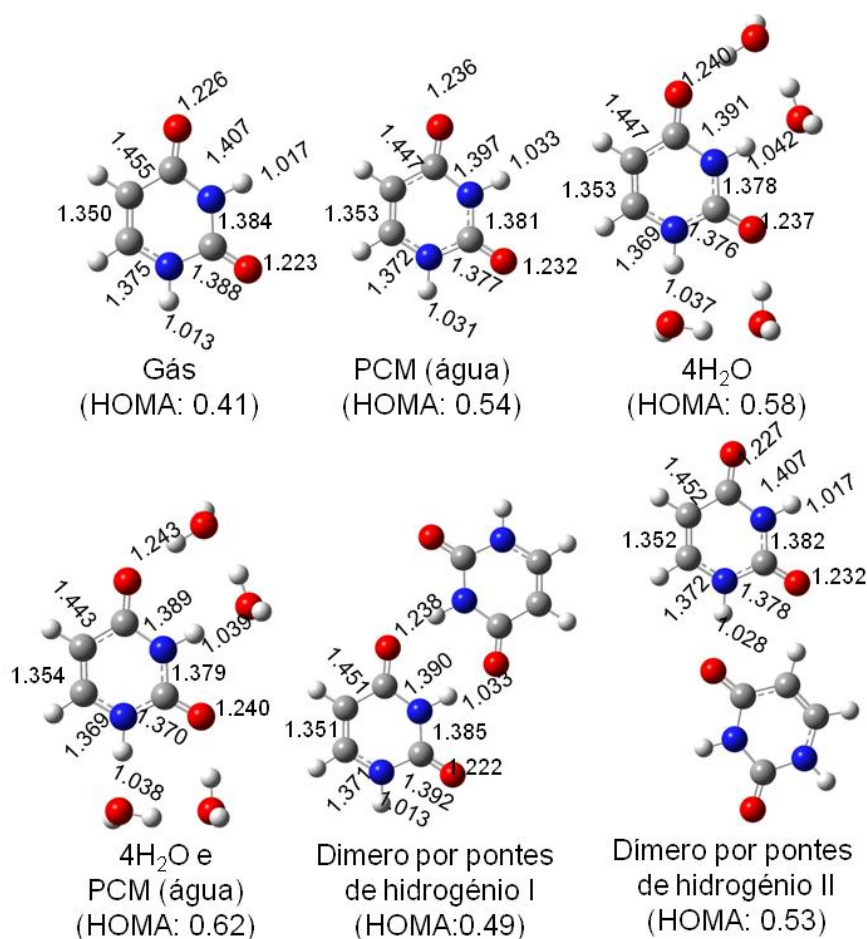


Figura 9.21. Comprimentos de ligação mais relevantes e valores de HOMA do uracilo em diferentes ambientes químicos. Comprimentos de ligação em Å.

Para verificar os resultados obtidos através de PCM, quatro moléculas de água foram adicionadas nas mesmas posições relativas do uracilo e do 5,6-dihidrouracilo, de acordo

com a análise conformacional de outros estudos da literatura [49,50]. Bachrach e Dzierlenga [50] concluíram que quatro moléculas são suficientes para solvatar explicitamente o uracilo, uma vez que para além deste número de moléculas, cada molécula de água extra irá interagir mais favoravelmente com outras moléculas de água, não formando qualquer ponte de hidrogénio extra com o uracilo. Como resultado, um número de moléculas de água explícitas superior a quatro deve ter um efeito pouco importante na entalpia de hidrogenação do uracilo. As entalpias de hidrogenação obtidas com quatro moléculas de água explícitas e usando um modelo de solvatação híbrido, com PCM e quatro moléculas de água explícitas, são semelhantes à entalpia de hidrogenação usando apenas PCM para simular a fase aquosa (figura 9.19). Analisando as características geométricas do uracilo com os modelos de solvatação explícito e híbrido é possível verificar que se torna realmente mais aromático, de acordo com os valores de HOMA, quando se comparam com os valores das estruturas obtidas com o modelo de solvatação contínuo (figura 9.21). Contudo, este efeito não se faz notar com grande magnitude na entalpia de hidrogenação, pelo deverá ser um efeito intrínseco aos fragmentos amida e comum ao uracilo e ao 5,6-dihidrouracilo.

Os resultados obtidos para a fase aquosa usando os três modelos de solvatação (implícito: $-63.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; explícito: $-65.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; e híbrido: $-66.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) são semelhantes ao obtido para a fase cristalina ($-(63.0 \pm 1.4) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), também influenciada pela polaridade e pontes de hidrogénio. O valor da entalpia de hidrogenação na fase cristalina foi calculado a partir da entalpia de formação, no estado cristalino, do uracilo ($\Delta_f H_m^\circ(\text{cr}) = -(429.6 \pm 0.6) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [44]) e do 5,6-dihidrouracilo obtido neste trabalho (tabela 8.30). O acordo entre os valores experimentais e computacionais de entalpia de hidrogenação do uracilo, na fase gasosa, a consistência entre as entalpias de hidrogenação calculadas computacionalmente para a fase aquosa usando os três métodos de solvatação e o seu acordo com o valor experimental obtido para a fase cristalina, sugerem que o valor de entalpia de hidrogenação, na fase aquosa, obtido neste trabalho também pode servir de referência para outros trabalhos.

Os efeitos mais relevantes das interações intermoleculares na fase cristalina do uracilo para as suas propriedades estruturais, eletrónicas e energéticas serão analisados em detalhe na próxima secção.

9.6.4. Empacotamento do cristal: dímeros do tipo sobreposto e dímeros com interações por pontes de hidrogénio

A entalpia molar de sublimação padrão de um composto é uma medida do calor necessário para transformar uma mole de um sólido à pressão padrão num gás ideal à mesma pressão. Nesta entalpia é contabilizada a mudança da energia translacional,

rotacional, vibracional, intermolecular e da estabilidade intramolecular das próprias moléculas, da fase cristalina para a fase gasosa. A estrutura cristalina do uracilo e 5,6-dihidrouracilo é estabelecida por interações π - π e pontes de hidrogénio entre pares de moléculas [51-53]. A entalpia de sublimação do uracilo [43] é $12.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ superior à do 5,6-dihidrouracilo determinada neste trabalho. Para compreender a estrutura cristalina e verificar se existem diferenças de aromaticidade nos dois anéis devido a pontes de hidrogénio, simularam-se os dímeros dos dois compostos com as moléculas no mesmo plano estabelecendo pontes de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O}$.

Os dímeros por pontes de hidrogénio do tipo I e II, apresentados na figura 9.21, foram construídos com orientações semelhantes à estrutura cristalina dos dois compostos [51-53]. A entalpia de dimerização dos dímeros do tipo I é de $-49.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o uracilo e $-41.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o 5,6-dihidrouracilo, calculadas computacionalmente com o método G3(MP2). Para os dímeros do tipo II a entalpia de dimerização é $-49.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o uracilo e $-40.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o 5,6-dihidrouracilo. Tendo em conta os dois tipos de dímeros é possível verificar que as pontes de hidrogénio para o uracilo são $16.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais fortes do que no caso do 5,6-dihidrouracilo, o que explica o facto da entalpia de sublimação do uracilo ser superior à do 5,6-dihidrouracilo. Para além do uracilo ser mais aromático, as pontes de hidrogénio também têm um comprimento menor (dímero I ($\text{N-H}\cdots\text{O}$) = 1.863 \AA ; dímero II ($\text{N-H}\cdots\text{O}$) = 1.855 \AA ; dímero II ($\text{C-H}\cdots\text{O}$) = 2.197 \AA) do que no caso do 5,6-dihidrouracilo (dímero I ($\text{N-H}\cdots\text{O}$) = 1.910 \AA ; dímero II ($\text{N-H}\cdots\text{O}$) = 1.933 \AA ; dímero II ($\text{C-H}\cdots\text{O}$) = 2.213 \AA), o que é um caso de pontes de hidrogénio acompanhadas por aumento de ressonância [54-56].

Para verificar a influência das interações π - π , a entalpia de dimerização de pares de moléculas sobrepostas dos dois compostos foi calculada computacionalmente obtendo-se os valores de $-40.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o uracilo e $-42.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o 5,6-dihidrouracilo. Apesar das moléculas aromáticas terem genericamente maiores entalpias de interação para dímeros com moléculas sobrepostas, conforme foi verificado por Grimme [57] para o naftaleno e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos com mais anéis, os resultados obtidos para o uracilo e 5,6-dihidrouracilo estão de acordo com a dimerização do benzeno ser $2.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais baixa, calculada com o nível de teoria B2PLYP-D/QZV3P [57], do que a do ciclohexano. Neste caso, o composto menos aromático tem uma interação entre moléculas sobrepostas mais forte, o que pode ser um exemplo de tirar a aromaticidade de interações aromáticas de acordo com as conclusões de Bloom e Wheeler [58]. Embora, neste caso, também possa ser uma consequência de contactos $\text{C-H}\cdots\pi$ [59-61] no 5,6-dihidrouracilo.

9.7. 2,4-Dimetoxipirimidina/1,3-Dimetiluracilo: Entalpia de Tautomerização, Aromaticidade e Interações Não-Covalentes

Neste trabalho, considerando a entalpia de formação, no estado gasoso, da 2,4-dimetoxipirimidina, obtida neste trabalho, e a entalpia de formação do 1,3-dimetiluracilo [62,63], calculou-se a entalpia de tautomerização entre os dois compostos, o que constitui um valor de referência para o equilíbrio tautomérico envolvendo o grupo metilo.

Na secção 9.6, a entalpia de hidrogenação do uracilo foi usada como uma medida experimental da sua aromaticidade. Nesta secção, a entalpia de hidrogenação do 1,3-dimetiluracilo foi calculada computacionalmente e o efeito da solvatação no anel da pirimidina do 1,3-dimetiluracilo, menos acessível ao solvente devido aos grupos metilo, foi investigado.

A 2,4-dimetoxipirimidina é um líquido à pressão padrão e temperatura ambiente, enquanto o 1,3-dimetiluracilo é um sólido pouco volátil nas mesmas condições [62,63]. Dado que os dois compostos têm uma aromaticidade diferente, será verificado se as conclusões de Bloom e Wheeler [58], que correlacionam menor aromaticidade com maior energia de interação de dímeros sobrepostos, permitem compreender a entalpia de sublimação do 1,3-dimetiluracilo [62,63] e a da 2,4-dimetoxipirimidina, obtida neste trabalho combinando os resultados de microcalorimetria Calvet e DSC.

9.7.1. Entalpia de tautomerização

Neste estudo, os métodos computacionais G3 e CBS-APNO foram testados para as estabilidades relativas entre a 2,4-dimetoxipirimidina e a 2- e 4-metoxipiridinas [64], através da reação isodésmica (I), apresentada na figura 9.22. Verificou-se que os valores da entalpia de reação estão de acordo com o valor experimental dentro da incerteza associada.

No cálculo da entalpia de tautomerização entre a 2,4-dimetoxipirimidina e o 1,3-dimetiluracilo (II, figura 9.22), foram usados dois valores para a entalpia de formação, no estado gasoso do 1,3-dimetiluracilo ($\Delta_f H_m^\circ(\text{g}, 1) = -(313.6 \pm 1.5) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\Delta_f H_m^\circ(\text{g}, 2) = -(308.8 \pm 2.3) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Os dois valores recorrem à mesma entalpia de formação, no estado cristalino, obtida através de resultados de calorimetria de combustão ($\Delta_f H_m^\circ(\text{cr}) = -(410.5 \pm 0.9) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [63]). Contudo, o primeiro foi calculado usando um valor de entalpia de sublimação determinado usando um microcalorímetro Calvet com uma célula de Knudsen incorporada para medir pressões de vapor [65], ($\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_m^\circ(1) = (96.9 \pm 1.2) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [63]), e o segundo, usando um cristal de quartzo para medir o vapor que efunde de uma célula de Knudsen [66] ($\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_m^\circ(2) = (101.7 \pm 2.1) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [62]). Os valores de entalpia de

tautomerização calculados computacionalmente, recorrendo aos métodos G3 e CBS-APNO, estão de acordo com o valor de entalpia de tautomerização, calculado usando o segundo valor de entalpia de formação do 1,3-dimetiluracilo, no estado gasoso, dentro da denominada exatidão química ($4.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). A discrepância relativamente à primeira entalpia de tautomerização, pode estar ligada ao facto do primeiro valor de entalpia de sublimação do 1,3-dimetiluracilo ter sido determinado recorrendo a um método que combina uma célula de Knudsen para medir pressões de vapor de um sólido em equilíbrio com o seu vapor [65], num processo que normalmente dura algumas horas [67,68], com um microcalorímetro Calvet, mais apropriado para medir entalpias de vaporização ou sublimação em processos mais rápidos em não-equilíbrio. Por outro lado, o método de Knudsen com um cristal de quartzo para medir a massa de vapor efundido [66], usado para se obter o segundo valor, tem-se verificado ser um método capaz de obter entalpias de vaporização e sublimação com grande exatidão [69].

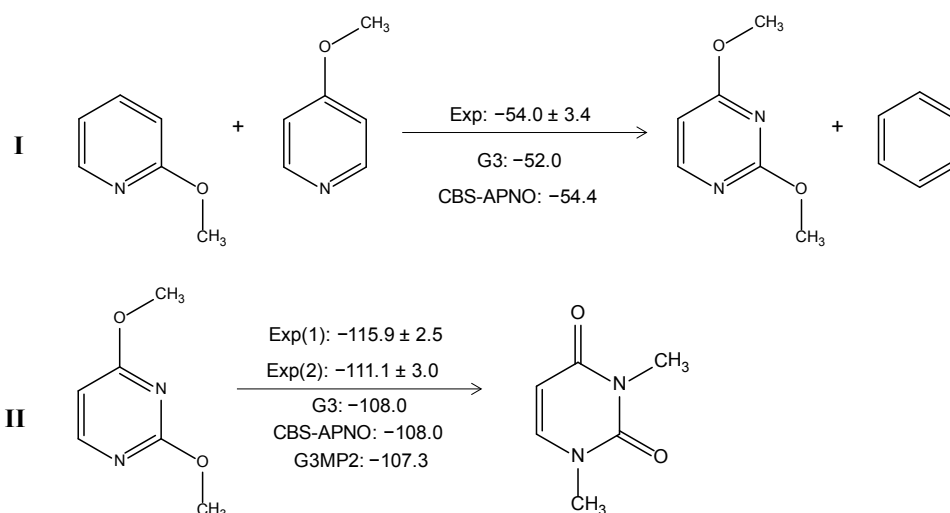


Figura 9.22. Equações químicas e respetivas entalpias de reação experimentais e computacionais, em que I representa uma reação isodésmica usada para avaliar os resultados computacionais e II representa a reação de tautomerização da 2,4-dimetoxipirimidina para o 1,3-dimetiluracilo.

9.7.2. Será o 1,3-dimetiluracilo mais ou menos aromático do que o uracilo? A entalpia de hidrogenação

Na secção 9.6, a entalpia de hidrogenação foi obtida experimental e computacionalmente para o uracilo e interpretada em termos da sua aromaticidade. Mostrou-se que a entalpia de hidrogenação do uracilo permite distinguir a aromaticidade de efeitos entálpicos resultantes da conjugação interna dos fragmentos amida, dado que esta conjugação terá o mesmo efeito tanto no reagente como no produto da reação de hidrogenação. Assumindo o benzeno e o ciclohexeno como referências para um sistema

totalmente aromático e não-aromático, respetivamente, foi possível obter a aromaticidade relativa do uracilo como sendo 30.0 %, o que indica um pequeno carácter aromático, mas energeticamente importante para compreender as suas propriedades. Este pequeno grau de aromaticidade foi justificado em termos da contribuição das estruturas de ressonância zwitteriónicas para a estrutura do uracilo, que aumentam a sua aromaticidade, conforme foi explicado na secção 9.4 relativamente ao equilíbrio tautomérico entre a 2-hidroxipiridina e a 2-piridinona e entre a 4-hidroxipirimidina e a 4(3*H*)-pirimidinona. Entre os métodos computacionais usados para calcular a entalpia de hidrogenação do uracilo (tabela 9.20), apenas o G3 deu resultados de acordo com a experiência, por isso, será usado neste trabalho para estimar a entalpia de hidrogenação do 1,3-dimetiluracilo. À medida que a aromaticidade de um composto aumenta, a sua estabilidade relativa também aumenta em comparação com a forma hidrogenada. Consequentemente, a reação de hidrogenação torna-se menos exotérmica ou mais endotérmica. Comparando a entalpia de hidrogenação do 1,3-dimetiluracilo (figura 9.23) com a do uracilo (figura 9.19) é possível verificar que o 1,3-dimetiluracilo é mais aromático do que o uracilo. Se os átomos de azoto do anel cederem o par de eletrões não-partilhado para o anel, conforme indicado pela contribuição das estruturas zwitteriónicas (figura 9.23), os grupos metilo no 1,3-dimetiluracilo vão compensar este efeito dando densidade eletrónica π por hiperconjugação e aumentando a contribuição das formas de ressonância zwitteriónicas para a estrutura total.

As estruturas de ressonância zwitteriónicas, mais polares, devem ter uma maior contribuição quando a molécula está num meio mais polar. Por esta razão, os efeitos de solvatação foram estudados computacionalmente para o uracilo na secção anterior, considerando um modelo implícito, explícito e híbrido. A entalpia de ressonância obtida para o uracilo foi semelhante para os três modelos (figura 9.19). Também se verificou estar de acordo com o valor obtido experimentalmente, a partir de resultados de calorimetria de combustão, para a fase cristalina, também influenciada pela polaridade e pontes de hidrogénio. Por isso, a entalpia de hidrogenação do 1,3-dimetiluracilo foi calculada computacionalmente usando o método G3 e um modelo de solvatação implícito (figura 9.23). Analogamente ao uracilo, o 1,3-dimetiluracilo também é mais aromático na fase aquosa do que na fase gasosa. Contudo, o uracilo é $12.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais aromático enquanto o 1,3-dimetiluracilo é apenas $7.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Desta forma o efeito de polaridade parece ser mais preponderante nos fragmentos N–H do uracilo do que nos fragmentos N–CH₃ do 1,3-dimetiluracilo.

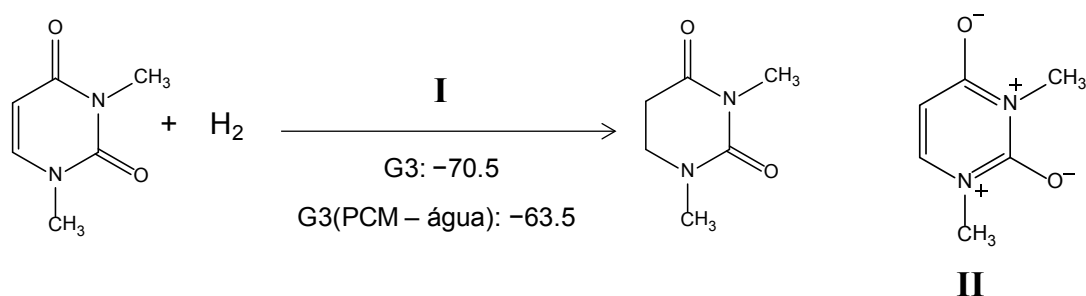


Figura 9.23. Equação química que representa a reação de hidrogenação (I) do 1,3-dimetiluracilo e entalpias de hidrogenação; e principais estruturas contribuintes zwitteriônicas do 1,3-dimetiluracilo (II). Todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.7.3. Porque é que a 2,4-dimetoxipirimidina é um líquido?

A 2,4-dimetoxipirimidina é um líquido à pressão padrão e temperatura ambiente, o que mostra que as forças intermoleculares no sólido são suficientemente fracas, para que o efeito da entropia de fusão seja preponderante e a fase líquida seja favorecida no equilíbrio sólido-líquido a 298.15 K ($\Delta_{\text{cr}}^{\text{l}} G_{\text{m}}^{\circ}(298.15\text{K}) = (-1.1 \pm 0.4) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Por outro lado, o 1,3-dimetiluracilo é um sólido. Combinando a entalpia de vaporização obtida por microcalorimetria Calvet (tabela 8.54) e a entalpia de fusão obtida por DSC (tabela 8.56), desprezando a influência na entalpia da variação da pressão do ponto triplo para $p^{\circ} = 0.1 \text{ MPa}$ (analogamente ao que foi discutido em 4.1.4), é possível obter a entalpia de sublimação de $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ} = (77.6 \pm 1.3) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, para a 2,4-dimetoxipirimidina, que é $(24.1 \pm 2.5) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ menor do que a do 1,3-dimetiluracilo, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_{\text{m}}^{\circ} = (101.7 \pm 2.1) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [62]. Para compreender esta diferença, os dímeros no plano e sobrepostos foram simulados computacionalmente (figura 9.24). As interações mais próximas e posições relativas das moléculas da estrutura cristalina do 1,3-dimetiluracilo [70] foram usadas como pontos iniciais para as otimizações das geometrias. Os dois tipos de dímeros, com moléculas no mesmo plano e sobrepostas, têm uma energia de interação mais favorável no 1,3-dimetiluracilo do que na 2,4-dimetoxipirimidina, o que está de acordo com a ordem das entalpias de sublimação encontradas. Para os dímeros com moléculas no mesmo plano, pode concluir-se que as interações $\text{N}-\text{C}(\text{H})_3 \cdots \text{O}$ são mais fortes do que as $\text{O}-\text{C}(\text{H})_3 \cdots \text{N}$, provavelmente devido a razões estereoquímicas, que resultam em ligações intermoleculares de 302.1 pm e 324.7 pm, respetivamente. Conforme se verificou na secção 9.4, as formas cetónicas são menos aromáticas do que as formas enólicas, no entanto, os dímeros sobrepostos do 1,3-dimetiluracilo têm energias de interação mais elevadas do que os dímeros da 2,4-dimetoxipirimidina, o que também está de acordo com a ordem das entalpias de sublimação encontradas e com as conclusões de Bloom e Wheeler [58], o que faz deste um exemplo de ‘tirar aromaticidade de interações aromáticas’ [58].

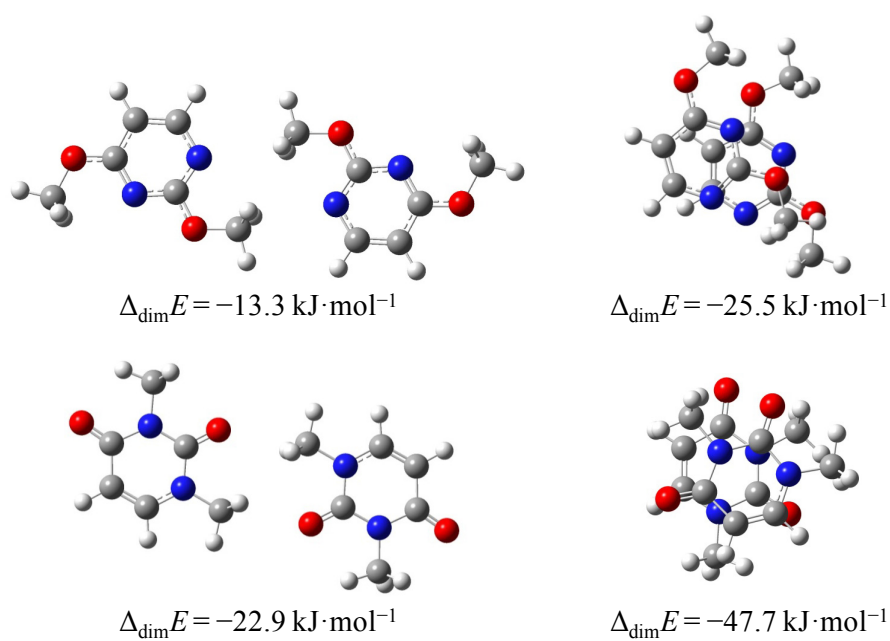


Figura 9.24. Posição relativa dos dímeros e energias de interação de dímeros no plano e sobrepostos da 2,4-dimetoxipirimidina (cima) e do 1,3-dimetiluracilo (baixo), obtidas com o nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p).

9.8. Tautomerismo da 2-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e da 4-Hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina: Uma Abordagem Energética

As entalpias de formação da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, no estado gasoso, foram obtidas a partir de resultados de calorimetria de combustão em bomba rotativa e de efusão de Knudsen. Através do acordo entre a entalpia de isomerização determinada a partir de dados experimentais e a entalpia de isomerização calculada a partir de dados computacionais considerando diversos conformémeros e tautómeros, foi possível identificar a preferência tautomérica destes dois compostos no estado gasoso. Seguidamente, foi encontrada uma relação entre esta mesma preferência e a força da ligação N-H da forma cetónica de cada composto.

9.8.1. Preferência tautomérica

O equilíbrio conformacional e tautomérico da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina foi avaliado utilizando os métodos G3 e G4. As percentagens molares, x_i , foram calculadas de acordo com a equação (9.7), onde $G_m^\circ(i)$ é a energia de Gibbs molar padrão calculada para cada conformémero e tautómero, i , a $T = 298.15$ K.

$$x_i = \frac{e^{-\left[\frac{G_m^\circ(i)}{RT}\right]}}{\sum_{i=1}^n e^{-\left[\frac{G_m^\circ(i)}{RT}\right]}} \times 100 \quad (9.7)$$

Conforme pode ser verificado pelos resultados apresentados nas figuras 9.25 e 9.26, para os conformémeros e tautómeros da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, respetivamente, a 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina existe, na fase gasosa, predominantemente sob a forma enólica, enquanto a 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina existe predominantemente sob a forma cetónica. Para validar os resultados teóricos obtidos, comparou-se a entalpia de isomerização, entre os dois compostos, calculada computacionalmente, com o mesmo parâmetro obtido a partir de valores de entalpias de formação determinadas experimentalmente (tabela 9.23). A entalpia de isomerização calculada computacionalmente, considerando a fração molar de todos os conformémeros e tautómeros dos dois compostos, está de acordo com o valor experimental

dentro da incerteza associada. Quando se considera a forma enólica mais estável da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e a forma enólica da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, para o cálculo das entalpias de isomerização computacionais, é possível verificar que o resultado se afasta do valor médio experimental, o que suporta as conclusões tiradas anteriormente, a partir da análise dos resultados apresentados nas figuras 9.25 e 9.26.

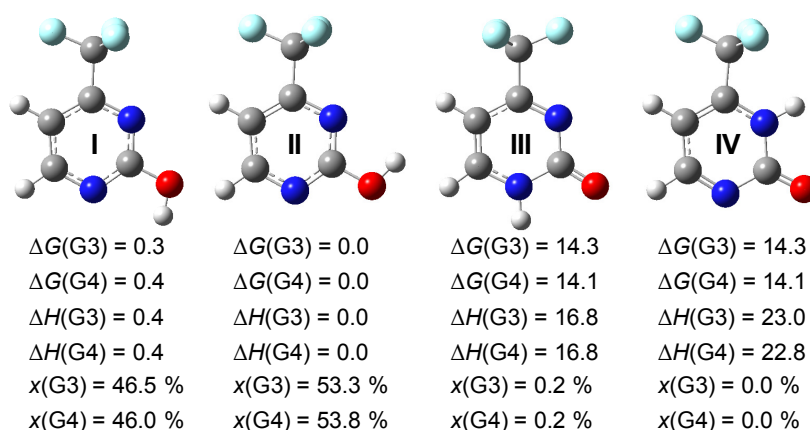


Figura 9.25. Energia de Gibbs e entalpia molar padrão, e fração molar, a $T = 298.15$ K, das várias conformações e tautômeros da 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina: I - *cis*-2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina; II - *trans*-2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina; III - 4-(trifluorometil)-2-(1*H*)-pirimidinona; e IV - 4-(trifluorometil)-2-(3*H*)-pirimidinona. Os resultados foram calculados com os métodos G3 e G4 e as geometrias são MP2(Full)/6-31G(d). Todos os valores em $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

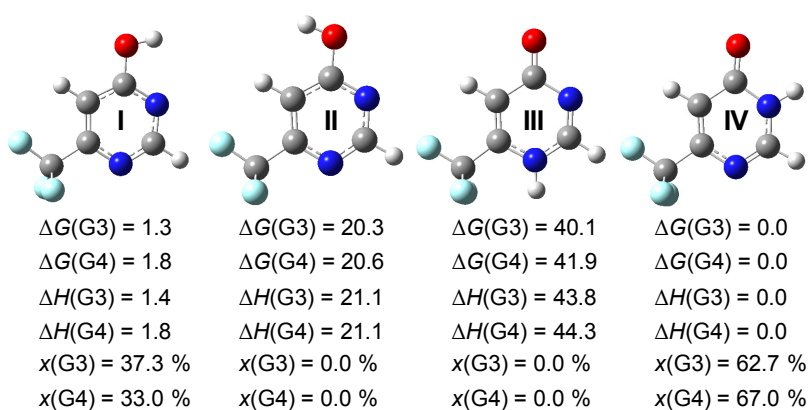


Figura 9.26. Energia de Gibbs e entalpia molar padrão, e fração molar, a $T = 298.15$ K, das várias conformações e tautômeros da 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina: I - *cis*-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina; II - *trans*-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina; III - 6-(trifluorometil)-4-(1*H*)-pirimidinona; e IV - 6-(trifluorometil)-4-(3*H*)-pirimidinona. Os resultados foram calculados com os métodos G3 e G4 e as geometrias são MP2(Full)/6-31G(d). Todos os valores em $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Tabela 9.23. Entalpia de isomerização molar padrão entre a 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina [2-OH-4-(CF₃)pirimidina] e a 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina [4-OH-6-(CF₃)pirimidina], no estado gasoso, a $T = 298.15$ K.

Método	$\Delta_{\text{isom}} H_m^\circ(\text{g})$ kJ·mol ⁻¹
Exp.	-5.5 ± 3.7
G3 (média pesada)	-3.3
G4 (média pesada)	-3.6
G3 (<i>trans</i> -2-OH-4-(CF ₃)pirimidina → <i>cis</i> -4-OH-6-(CF ₃)pirimidina)	-2.2
G4 (<i>trans</i> -2-OH-4-(CF ₃)pirimidina → <i>cis</i> -4-OH-6-(CF ₃)pirimidina)	-2.2

9.8.2. Ligação N-H

A preferência tautomérica nestes dois compostos relaciona-se com as energias da ligação N-H do fragmento amida do composto na forma cetónica (figura 9.27), o que está de acordo com as conclusões da secção 9.4.5.

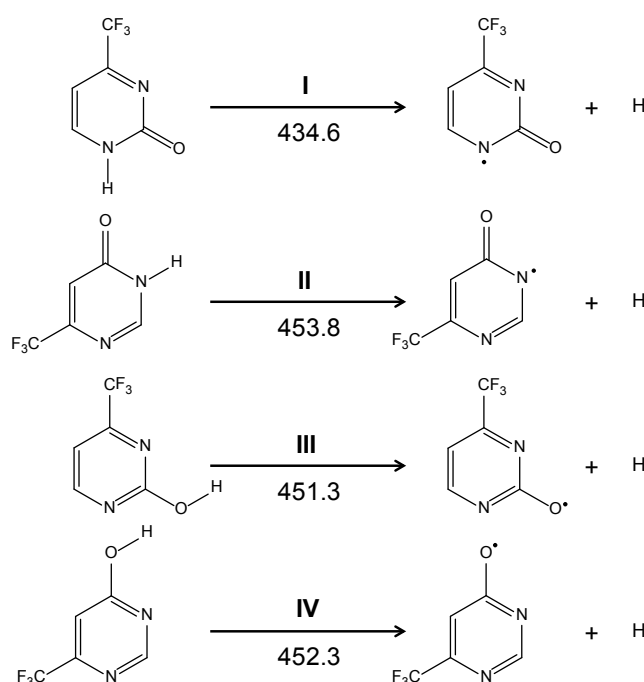


Figura 9.27. Equações químicas e respetivas entalpias molares de dissociação padrão (em kJ·mol⁻¹), a $T = 298.15$ K, da ligação N-H da 4-(trifluorometil)-2-(1H)-pirimidinona, 6-(trifluorometil)-4-(3H)-pirimidinona, *trans*-2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina e *cis*-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina, calculadas computacionalmente com o método G3.

A 4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina existe no estado gasoso preferencialmente sob a forma cetónica e possui uma entalpia de dissociação da ligação N-H (I), calculada com o método G3, mais elevada do que a 2-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina (II), cujo equilíbrio, no

estado gasoso, está deslocado para a forma enólica. Quanto à entalpia de dissociação da ligação O–H da forma enólica, esta é semelhante para os dois compostos.

9.9. Aspetos Energéticos do Tautomerismo, Aromaticidade e Interações não-covalentes da 2-Mercaptopiridina, 2-Mercaptopirimidina e Ditiouracilo

As entalpias de formação da 2-mercaptopiridina, 2-mercaptopirimidina e ditiouracilo, no estado gasoso, foram obtidas a partir de resultados de calorimetria de combustão em bomba rotativa e de efusão de Knudsen. Através do acordo entre o valor de entalpia de isomerização experimental e o calculado computacionalmente, considerando as diferentes formas tautoméricas, foi possível identificar a preferência tautomérica destes três compostos no estado gasoso. Seguidamente, foi encontrada uma relação entre esta mesma preferência e a força da ligação N–H da forma cetónica de cada composto.

As entalpias de sublimação dos três compostos foram interpretadas tendo em conta as energias de dimerização calculadas computacionalmente, considerando dímeros com moléculas sobrepostas ou no mesmo plano ligadas por pontes de hidrogénio.

9.9.1. Preferência tautomérica

A partir dos resultados computacionais obtidos com o método G3, considerando as respetivas reações de atomização dos compostos estudados (tabela 9.24), é possível verificar que as formas tienólicas da 2-mercaptopiridina e da 2-mercaptopirimidina são mais estáveis entalpicamente do que as formas tiocetónicas, ao contrário do ditiouracilo, em que a forma tiocetónica é mais favorável. Estas conclusões foram validadas por comparação dos resultados computacionais com os experimentais, uma vez que os valores de entalpia de formação, no estado gasoso, calculados computacionalmente, com o método G3, para os tautómeros mais estáveis, estão de acordo com os valores obtidos experimentalmente, dentro da respetiva incerteza (embora, no caso da 2-mercaptopiridina, a diferença entre o valor experimental e computacional seja $0.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ superior à incerteza experimental). Os resultados obtidos para a 2-mercaptopiridina estão de acordo com vários estudos espectroscópicos, no estado gasoso [71-73], e ajudam a clarificar alguns resultados computacionais dispares que existem na literatura, conforme descrito na introdução desta monografia (secção 1.3.3.3). Quanto aos resultados obtidos para a 2-mercaptopirimidina e para o ditiouracilo, representam o primeiro suporte experimental da preferência tautomérica destes dois compostos, no estado gasoso.

O estudo computacional também foi efetuado com o método G3(MP2), de modo a validar os resultados com um método que possui um menor custo computacional e que pode ser aplicado ao estudo dos dímeros destas moléculas. No caso da 2-mercaptopirimidina e

ditiouracilo, as entalpias de formação, no estado gasoso, calculadas computacionalmente, considerando as formas tautoméricas mais estáveis, estão de acordo com os valores experimentais dentro da chamada exatidão química ($4.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Apenas no caso da 2-mercaptopiridina, o valor da entalpia de formação, no estado gasoso, da forma mais estável, não está de acordo com o valor experimental. Contudo, os resultados obtidos para os três compostos, com o método G3(MP2) (tabela 9.25) identificam a forma tautomérica mais estável de acordo com o método G3. Desta forma, este método será usado para simular os dímeros destas moléculas.

Tabela 9.24. Entalpias de formação molares padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15 \text{ K}$, experimentais e calculadas computacionalmente usando o método G3 e recorrendo a reações de atomização.

Compostos	$\Delta_f H_m^\circ(\text{g}) / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$		
	Exp.	G3 (forma tioenólica) ^a	G3 (forma tiocetónica) ^a
2-Mercaptopiridina / 2-piridinotiona	160.9 ± 1.1	159.6 (1.3)	164.4 (-3.5)
2-Mercaptopirimidina / 2-pirimidinotiona	203.4 ± 1.5	204.1 (-0.7)	232.7 (-29.3)
2,4-Dimercaptopirimidina / ditiouracilo	190.6 ± 2.3	216.0 (-25.4)	189.8 (0.8)

^a entre parênteses é apresentada a diferença entre o valor experimental e computacional.

Tabela 9.25. Entalpias de formação molares padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15 \text{ K}$, experimentais e calculadas computacionalmente usando o método G3(MP2) e recorrendo a reações de atomização.

Compostos	$\Delta_f H_m^\circ(\text{g}) / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$		
	Exp.	G3(MP2) (forma tioenólica) ^a	G3(MP2) (forma tiocetónica) ^a
2-Mercaptopiridina / 2-piridinotiona	160.9 ± 1.1	152.6 (8.3)	159.7 (1.2)
2-Mercaptopirimidina / 2-pirimidinotiona	203.4 ± 1.5	200.6 (2.8)	231.2 (-27.8)
2,4-Dimercaptopirimidina / ditiouracilo	190.6 ± 2.3	210.0 (-19.4)	187.6 (3.0)

^a entre parênteses é apresentada a diferença entre o valor experimental e computacional.

9.9.2. Ligação N-H

A preferência tautomérica nestes três compostos também se relaciona com as energias da ligação N-H do fragmento tioamida (figura 9.28), o que está de acordo com as conclusões das secções 9.4.5 e 9.8.2. O ditiouracilo que existe no estado gasoso preferencialmente sob a forma tiocetónica (III) e (IV) possui uma entalpia de dissociação de cada ligação N-H, calculada com o método G3, mais elevada do que a 2-mercaptopiridina

(I) e 2-mercaptopirimidina (II), que existem no estado gasoso preferencialmente sob a forma tioenólica.

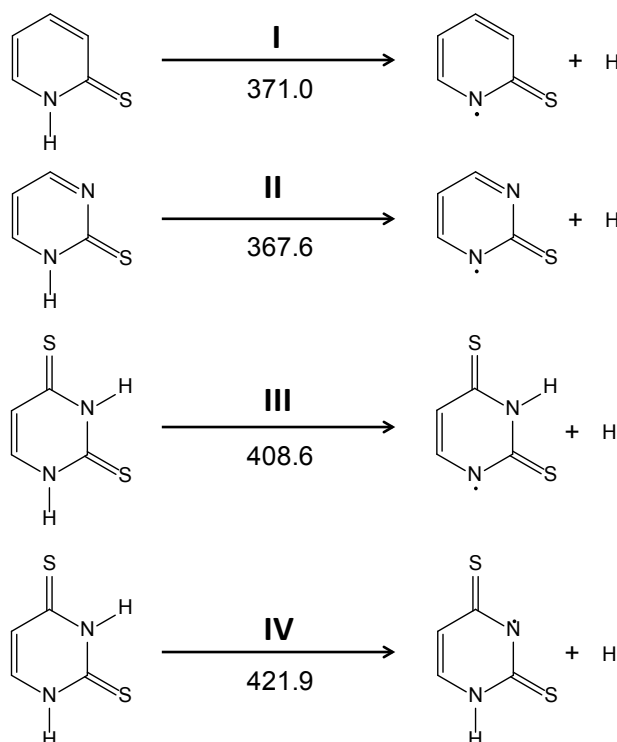


Figura 9.28. Equações químicas e respectivas entalpias molares de dissociação padrão (em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), a $T = 298.15\text{ K}$, da ligação N-H da 2-piridinotiona, 2-pirimidinotiona e ditiouracilo, calculadas computacionalmente com o método G3.

9.9.3. Será o ditiouracilo mais ou menos aromático do que o uracilo? A entalpia de hidrogenação

Na secção 9.6, a entalpia de hidrogenação foi obtida experimental e computacionalmente para o uracilo e interpretada em termos da sua aromaticidade. Entre os métodos computacionais usados para calcular a entalpia de hidrogenação do uracilo, apenas os resultados calculados com o método G3 estavam de acordo com os experimentais (tabela 9.20), sendo, por isso, usado nesta secção para estimar a entalpia de hidrogenação do ditiouracilo. À medida que a aromaticidade de um composto aumenta, a sua estabilidade relativa também aumenta em comparação com a forma hidrogenada. Consequentemente, a reação de hidrogenação torna-se menos exotérmica (ou mais endotérmica). Comparando a entalpia de hidrogenação do ditiouracilo (figura 9.29) com a do uracilo (figura 9.19) é possível verificar que o ditiouracilo é mais aromático do que o uracilo. O facto dos átomos de enxofre serem mais volumosos do que os átomos de oxigénio, vai permitir acomodar melhor os três pares de eletrões não-partilhados nas estruturas

contribuintes zwitteriônicas (figura 9.29, II), mais aromáticas, aumentando a contribuição destas para a estrutura do ditiouracilo.

As estruturas de ressonância zwitteriônicas, mais polares, devem ter uma maior contribuição quando a molécula está num meio mais polar. Por esta razão, a entalpia de hidrogenação do ditiuracilo foi calculada computacionalmente usando o método G3 e um modelo de solvatação implícito. Analogamente ao uracilo, o ditiouracilo também é mais aromático na fase aquosa do que na fase gasosa. Contudo, o uracilo é $12.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais aromático enquanto o ditiouracilo é apenas $3.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Este efeito da solvatação na aromaticidade do uracilo, também se traduz em pontes de hidrogénio mais fortes no uracilo do que no ditiouracilo, conforme pode ser verificado na secção seguinte (9.9.4).

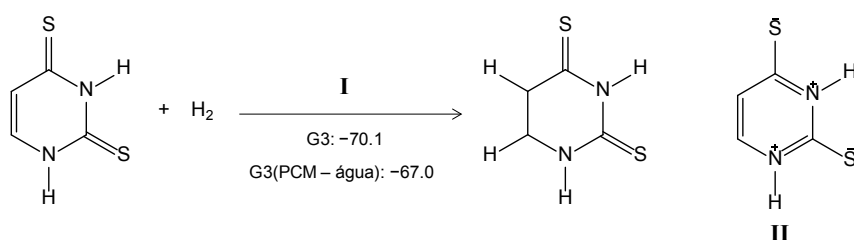


Figura 9.29. Equação química que representa a reação de hidrogenação (I) do ditiouracilo e entalpias de hidrogenação (I); e principais estruturas contribuintes zwitteriônicas do ditiouracilo (II). Todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.9.4. Interações não-covalentes

Conforme foi verificado na secção 9.9.1, a 2-mercaptopiridina existe na fase gasosa sob a forma tienólica. Contudo, na fase cristalina, é favorecida a forma tiocetónica [74,75]. A partir da entalpias de tautomerização de um dímero de moléculas na forma tienólica para um dímero de moléculas na forma tiocetónica (figura 9.30), é possível verificar que esta mudança na preferência tautomérica da fase gasosa para a fase cristalina, se deve às pontes de hidrogénio na fase cristalina, uma vez que a forma tiocetónica dos dímeros formados por pontes de hidrogénio é mais estável. Quanto aos dímeros formados por moléculas sobrepostas, é favorecida a mesma forma predominante da fase gasosa.

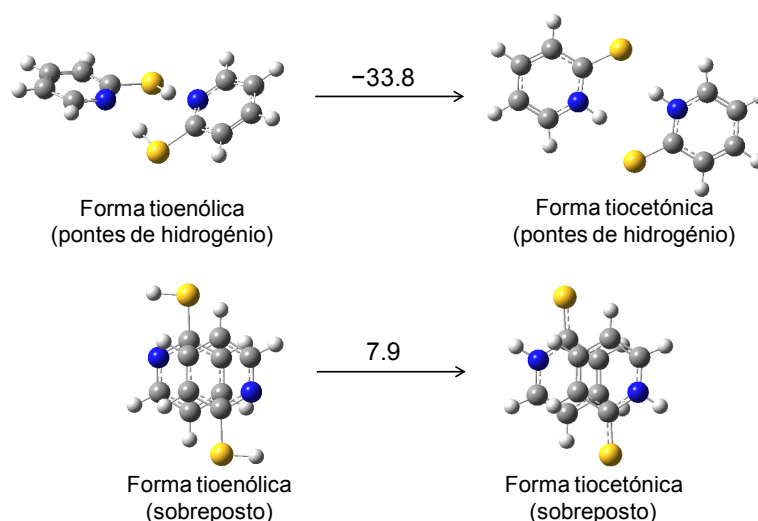


Figura 9.30. Entalpias de tautomerização G3(MP2) de dímeros da 2-mercaptopiridina, em que as moléculas interagem por pontes de hidrogénio e com anéis sobrepostos. As geometrias foram obtidas a partir de otimizações MP2(Full)/6-31G(d). Todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Quando os átomos de enxofre do ditiouracilo são substituídos por átomos de oxigénio no uracilo, a entalpia de sublimação diminui de $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}^{\text{o}}$ (ditiouracilo) = $(134.6 \pm 2.0) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}}H_{\text{m}}^{\text{o}}$ (uracilo) = $128.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [43]. A partir da simulação de dímeros com moléculas sobrepostas e ligados por pontes de hidrogénio (tabela 9.26 e figura 9.31), é possível explicar a ordem das entalpias de sublimação obtida através do facto das interações π - π serem mais fracas no uracilo, embora a magnitude deste efeito seja compensado por pontes de hidrogénio mais fortes.

Tabela 9.26. Entalpias de dimerização do ditiouracilo e uracilo calculadas com o método G3(MP2).

Dímero	$\frac{\Delta_{\text{dim}}H}{\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}}$
	G3(MP2)
<i>Ditiouracilo</i>	
Sobreposto I	- 54.6
Pontes de hidrogénio I	- 42.2
Pontes de hidrogénio II	- 43.2
Pontes de hidrogénio III	- 40.9
<i>Uracilo</i>	
Sobreposto I	- 40.6
Pontes de hidrogénio I	- 47.7
Pontes de hidrogénio II	- 49.6
Pontes de hidrogénio III	- 49.5

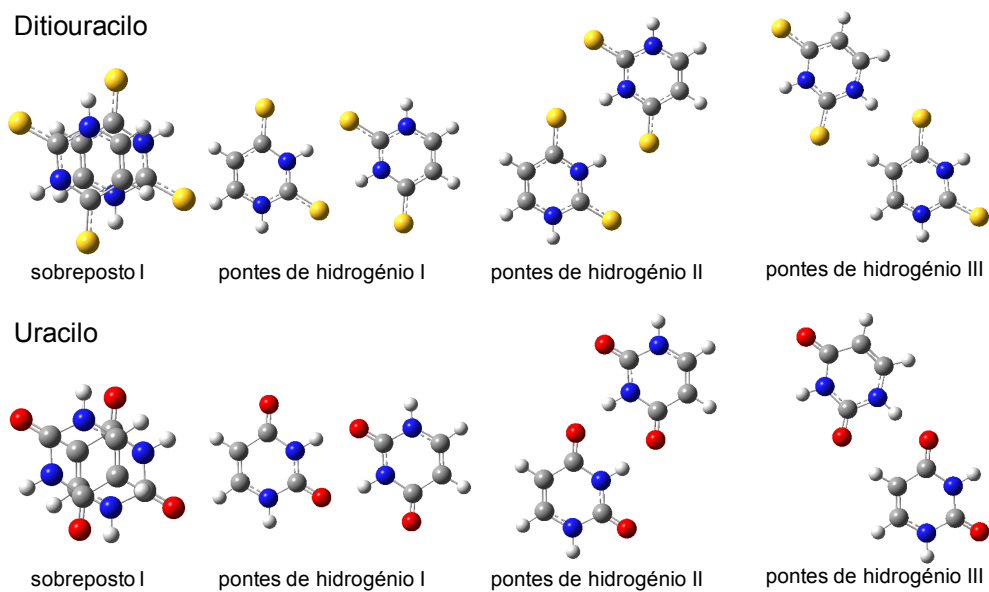


Figura 9.31. Diferentes tipos de dímeros do ditiouracilo e uracilo, cujas geometrias foram obtidas a partir de otimizações MP2(Full)/6-31G(d).

9.10. Estudo Termoquímico de Aminometoxipirimidinas: Deslocalização Eletrónica e Pontes de Hidrogénio

Nesta secção, verificou-se que os derivados da pirimidina substituídos com os grupos amina e metoxilo possuem uma aromaticidade difícil de analisar segundo os critérios magnético (NICS), geométrico (HOMA) e eletrónico (PDI). As entalpias de formação, no estado gasoso, da 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, permitiram clarificar esta situação.

O efeito das pontes de hidrogénio nas entalpias de sublimação dos dois isómeros da aminodimetoxipirimidina foi analisado comparando as pontes de hidrogénio N–H⋯O com as N–H⋯N.

9.10.1. Análise conformacional

Na figura 9.32, são apresentadas as estruturas, incrementos na energia de Gibbs e percentagens molares das várias conformações dos compostos estudados. As percentagens molares, x , foram calculadas de acordo com a seguinte equação (9.8), onde $G_m^\circ(i)$ é a energia de Gibbs molar padrão calculada para cada confórmero, i , a $T = 298.15$ K.

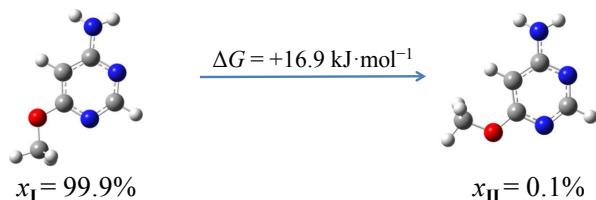
$$x_i = \frac{e^{-\left[\frac{G_m^\circ(i)}{RT}\right]}}{\sum_{i=1}^n e^{-\left[\frac{G_m^\circ(i)}{RT}\right]}} \times 100 \quad (9.8)$$

Os grupos metoxilo nas posições quarto e seis, nos confórmeros mais estáveis dos compostos, estão na direção dos átomos de azoto do anel (*cis*) em posições um e três, respetivamente. A variação da energia de Gibbs associada ao isomerismo *cis-trans* do grupo metoxilo em posição quatro ou seis varia entre $12.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (2-amino-4,6-dimetoxipirimidina: I \rightarrow II) e $18.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (4-amino-2,6-dimetoxipirimidina: I \rightarrow IV), o que está de acordo com o isomerismo *cis-trans* calculado para a 2-metoxipiridina, $18.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

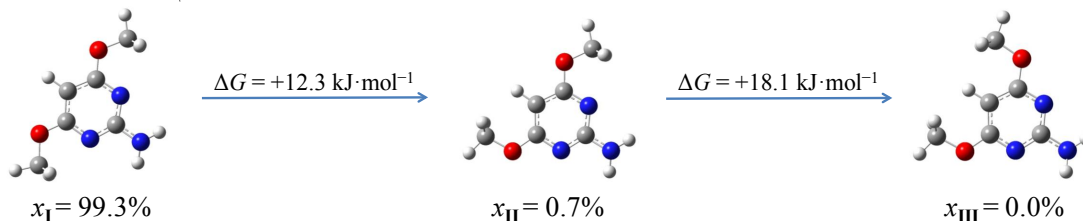
Na fase cristalina (figura 9.37) um dos grupos metoxilo da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e o grupo metoxilo em posição seis da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, prefere estar em *trans* com o átomo de azoto do anel em posição adjacente, adotando uma conformação do tipo dois, no caso da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, e uma conformação do tipo IV, no caso da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina. Apesar das moléculas estarem numa conformação menos estável, o átomo de oxigénio do grupo metoxilo em posição quatro ou

seis nestas conformações vai aceitar mais facilmente pontes de hidrogénio intermoleculares que estabilizam a fase cristalina.

4-Amino-6-metoxipirimidina



2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina



4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina

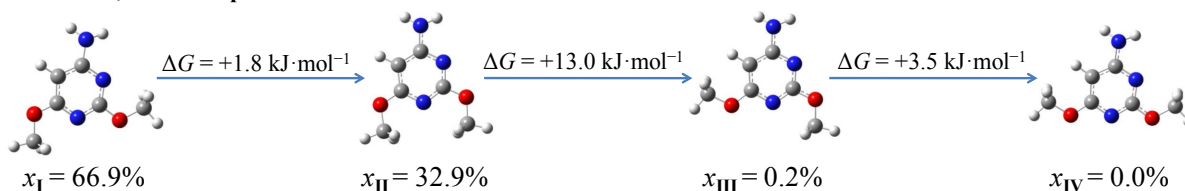


Figura 9.32. Estruturas moleculares, incrementos da energia de Gibbs molar padrão e percentagens molares da 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15 \text{ K}$.

9.10.2. Estabilidades relativas experimentais e computacionais

As equações químicas apresentadas na figura 9.33, foram usadas para comparar os valores das entalpias de formação experimentais com os calculados computacionalmente recorrendo ao nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p). No caso dos valores obtidos computacionalmente, foram consideradas as percentagens molares de cada conformação. A reação I representa a entalpia de isomerização da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina para a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, enquanto as reações II e III representam o incremento entálpico para a entrada do grupo metoxilo na 4-amino-6-metoxipirimidina para se obter a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, respetivamente. Os valores calculados para a reação I estão fora da incerteza experimental, mas em acordo qualitativo com o valor experimental, dando a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina mais estável do que a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina. Para a reação II, a diferença entre o valor de entalpia de reação experimental e computacional está dentro da incerteza experimental, e, para a reação III, a esta diferença é menor do que a chamada exatidão química ($4.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

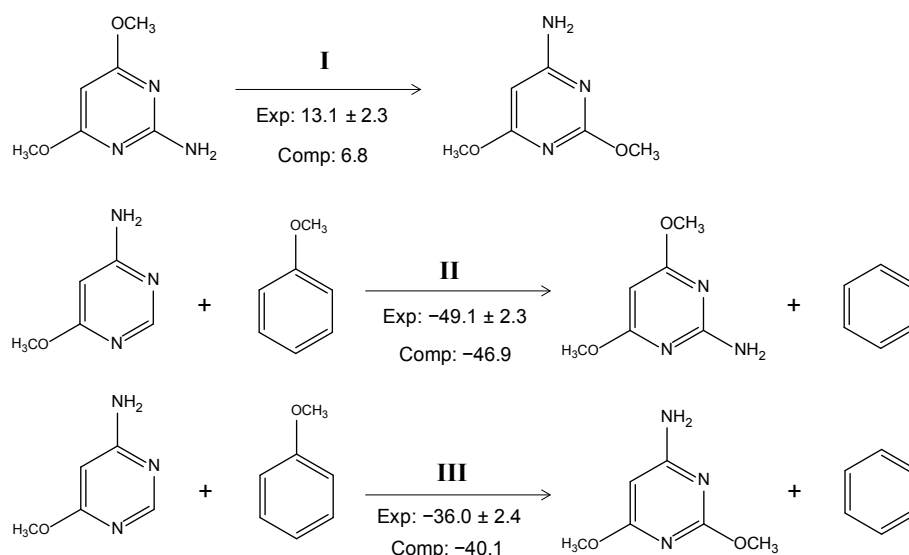


Figura 9.33. Reações químicas para avaliar as estabilidades entálpicas relativas experimentais e computacionais dos compostos estudados. Valores em kJ·mol⁻¹.

9.10.3. Aromaticidade

A entalpia de interação entre o grupo amina e o grupo metoxilo e os átomos de azoto do anel foi calculada, para cada composto, de acordo com a equação química geral apresentada na figura 9.34.

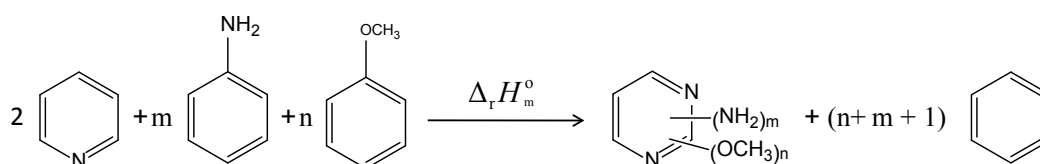


Figura 9.34. Equação química geral para cálculo da entalpia de interação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel da 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina.

A tendência geral quando se passa da 4-amino-6-metoxipirimidina para os dois isómeros da aminodimetoxipirimidina é que a conjugação aumenta e a aromaticidade diminui segundo o critério magnético ($\text{NICS}(\pm 1)_{zz}$) e eletrónico (PDI) (tabela 9.27), o que está de acordo com as conclusões descritas anteriormente ([3], secção 9.2 e secção 9.3). Contudo, comparando os dois isómeros da aminodimetoxipirimidina é impossível diferenciar as propriedades eletrónicas destes compostos considerando um dos índices de aromaticidade mais robustos baseados nos NICS, o $\text{NICS}(+1)_{zz}$. No caso do PDI, a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, que tem maior conjugação de acordo com a entalpia de interação calculada, também tem maior aromaticidade do que a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina segundo o PDI, o que não está consistente com as conclusões que se obtêm quando se comparam os dois isómeros da aminodimetoxipirimidina com a 4-amino-6-metoxipirimidina.

Segundo os valores de HOMA e HOMEHD, a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, que tem uma maior conjugação do que o outro isómero segundo a entalpia de interação calculada, também é o mais aromático dos dois, o que confirma as conclusões tiradas na secção 9.2 e 9.3. Contudo, quando se compara a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina e a 4-amino-6-metoxipirimidina é possível verificar que o HOMA e o HOMEHD não distinguem bem estes dois compostos quando à sua aromaticidade, apesar das suas propriedades energéticas, magnéticas e eletrónicas serem bastante diferentes.

A partir da análise dos diferentes critérios de aromaticidade, é possível concluir que sem a análise termoquímica a compreensão da conjugação nos anéis dos compostos seria difícil de avaliar.

Tabela 9.27 Entalpias de interação entre substituintes e valores de aromaticidade de NICS(± 1)_{zz}, PDI, HOMA e HOMEHD.

Compostos	$\Delta_f H_m^o(g)$ kJ·mol ⁻¹	NICS (± 1) _{zz} ppm	PDI u.a.	HOMA	HOMEHD
4-Amino-6-metoxipirimidina	-90.3 \pm 3.1	-18.23	0.0715	0.989	0.990
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	-139.4 \pm 4.0	-14.60	0.0610	0.998	0.996
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	-126.3 \pm 4.1	-14.58	0.0605	0.988	0.988

9.10.4. Decomposição da entalpia de interação

A entalpia de interação calculada pode ser compreendida através das entalpias de cada interação entre um substituinte e o átomo de azoto do anel (figura 9.35), para a pirimidina [(N_{anel}...N_{anel})_{meta}], 2-aminopiridina [(NH₂...N_{anel})_{orto}], 4-aminopiridina [(NH₂...N_{anel})_{para}], *cis*-2-metoxipiridina [(OCH₃...N_{anel})_{orto/cis}], *trans*-2-metoxipiridina [(OCH₃...N_{anel})_{orto/trans}] e 4-metoxipiridina [(OCH₃...N_{anel})_{para}]. Os valores das entalpias de interação permitem explicar a estabilidade relativa das entalpias de interação entre substituintes dos compostos estudados: 4-amino-6-metoxipirimidina < 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina < 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

Para avaliar a entalpia de reação calculada computacionalmente para a *trans*-2-metoxipiridina, calcularam-se também as entalpias de reação de um modo semelhante para a pirimidina, 2-aminopiridina, 4-aminopiridina, *cis*-2-metoxipiridina e 4-metoxipirimidina. Estas entalpias de reação calculadas computacionalmente foram comparadas com as entalpias de reação calculadas a partir das entalpias de formação, no estado gasoso [1,2], e verificou-se que estão de acordo dentro da denominada exatidão química (4.2 kJ·mol⁻¹).

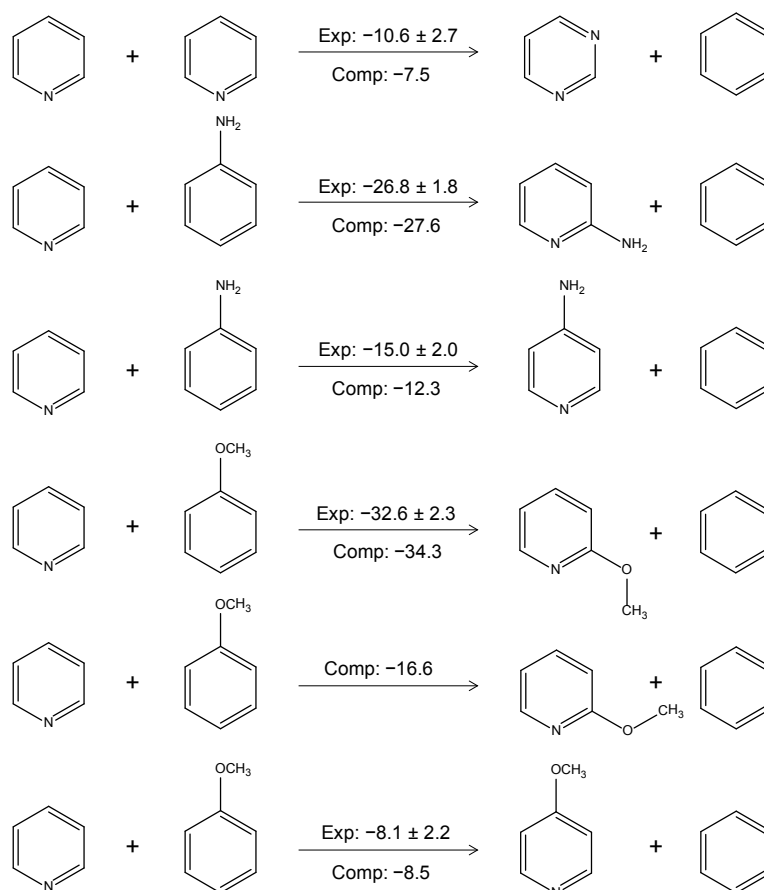


Figura 9.35. Equações químicas e respectivas entalpias de interação entre substituintes obtidas a partir de valores experimentais e calculadas computacionalmente com o método B3LYP/6-311+G(2df,p). Valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Quando se somam estas entalpias de interação para a pirimidina, aminopiridinas e metoxipirimidinas, usando os valores experimentais apresentados na figura 9.35 (exceto no caso da *trans*-2-metoxipiridina, em que se usou o valor calculado computacionalmente), de modo a obter as entalpias de interação da 4-amino-6-metoxipirimidina ($-93.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina ($-145.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) e da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina ($-142.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), recorrendo aos esquemas (9.9) a (9.11), obtêm-se valores que preveem estabilidades entálpicas mais elevadas do que as encontradas (tabela 9.27), sendo este efeito mais pronunciado para a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina.

$$\begin{aligned} \text{4-amino-6-metoxipirimidina: } &[(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + (NH_2 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{ortho}} + (NH_2 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}} \\ &+ (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/cis}} + (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}], \end{aligned} \quad (9.9)$$

$$\begin{aligned} \text{2-amino-4,6-dimetoxipirimidina: } &[(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (NH_2 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ &+ 2 \times (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/cis}} + 2 \times (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \end{aligned} \quad (9.10)$$

$$\begin{aligned} \text{4-amino-2,6-dimetoxipirimidina: } &[(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + (NH_2 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} + (NH_2 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \\ &+ 2 \times (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/cis}} + (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/trans}} + (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}} \end{aligned} \quad (9.11)$$

Esta instabilização resulta da instabilidade entálpica encontrada para o anel da pirimidina substituído na posição dois, conforme pode ser verificado pelas entalpias de reação calculadas computacionalmente (figura 9.36), em que a 2-aminopirimidina e 2-metoxipirimidina apresentam uma instabilidade entálpica, quando comparados com efeitos idênticos na pirimidina e piridinas substituídas. No caso da 4-aminopirimidina e 4-metoxipirimidina, os efeitos entálpicos são aditivos e, como resultado, as reações são praticamente atérmicas. O facto da diferença entre a entalpia de interação obtida (tabela 9.27) e a entalpia de interação prevista ser maior para a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina (+16.0 kJ·mol⁻¹) do que a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina (+6.2 kJ·mol⁻¹) também está de acordo com o facto da instabilidade entálpica da 2-metoxipirimidina (+10.4 kJ·mol⁻¹) ser superior à 2-aminopirimidina (+6.0 kJ·mol⁻¹). Esta instabilidade entálpica foi explicada na secção 9.4.2 em termos de uma desestabilização do efeito anomérico ($n_N \rightarrow \sigma^*_{CN}$) previsto por Schleyer *et al.* [14] para explicar a estabilização da pirimidina.

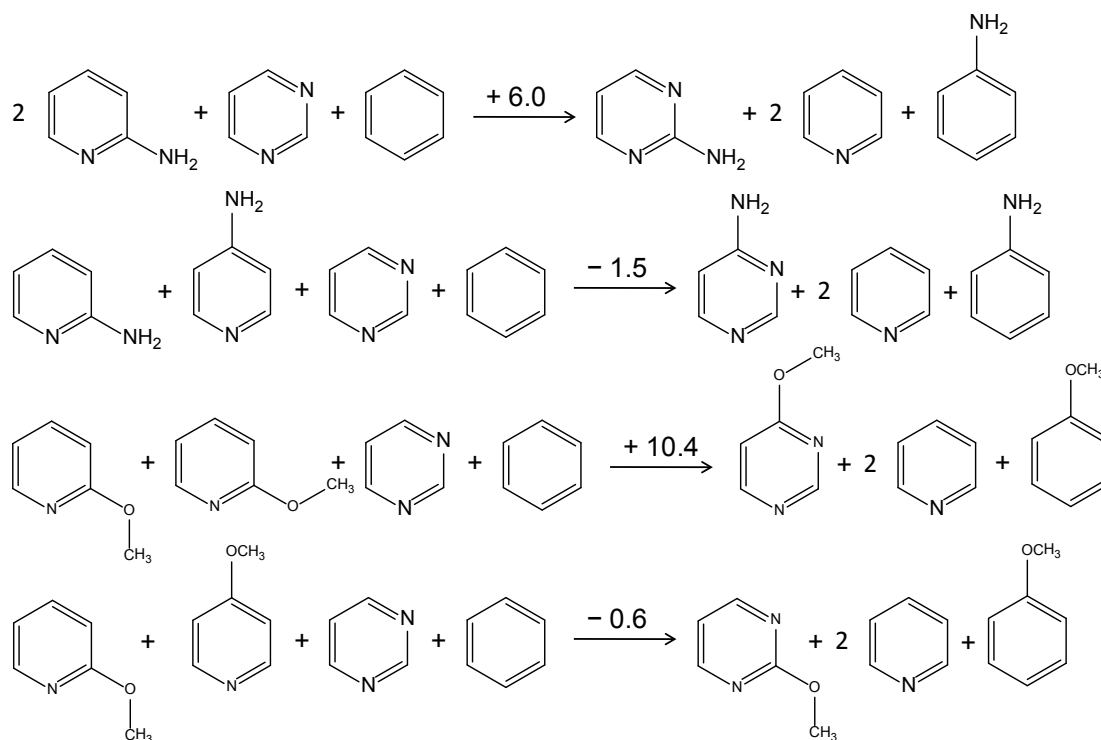


Figura 9.36. Equações e respetivas entalpias de reação calculadas computacionalmente, considerando as aminopiridinas, metoxipiridinas e pirimidina como reagentes e a 2- e 4-aminopirimidinas e 2- e 4-metoxipirimidinas como produtos (acerto com benzeno e piridina). Valores em kJ·mol⁻¹.

9.10.5. Pontes de hidrogénio intermoleculares

A entalpia de sublimação da 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina é $(13.7 \pm 0.8) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais elevada do que a da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Isto deve-se à posição do grupo amina no anel da pirimidina, uma vez que a entalpia de sublimação da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina também é $(10.3 \pm 0.8) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais elevada do que a da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina. Tanto a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, como a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, possuem uma estrutura cristalina [76,77] formada por moléculas sobrepostas com interações $\pi\cdots\pi$ e duas pontes de hidrogénio por molécula. Conforme representado na figura 9.37, a 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina forma duas pontes de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{N}$ ($d(\text{H}\cdots\text{N})_{\text{I}} = 223 \text{ pm}$, $\angle(\text{N-H}\cdots\text{N})_{\text{I}} = 171^\circ$ e $d(\text{H}\cdots\text{N})_{\text{II}} = 250 \text{ pm}$, $\angle(\text{N-H}\cdots\text{N})_{\text{II}} = 145^\circ$) e a 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina forma uma ponte de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{N}$ ($d(\text{H}\cdots\text{N}) = 212 \text{ pm}$, $\angle(\text{N-H}\cdots\text{N}) = 171^\circ$) e outra $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ($d(\text{H}\cdots\text{O}) = 229 \text{ pm}$, $\angle(\text{N-H}\cdots\text{O}) = 175^\circ$). Almeida e Monte [78- 82] calcularam a entalpia de pontes de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{N}$ e $\text{N-H}\cdots\text{O}$, na fase cristalina, a partir da entalpia de sublimação de vários compostos e concluíram que pontes de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{N}$ (18.9 [78], 23.7 [79] e 21.4 [79] $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) são geralmente mais fortes do que as $\text{N-H}\cdots\text{O}$ (20.4 [80], 15.1 [80], 13.4 [81], 12.5 [81] 13.4 [82], 14.3 [82] e 15.1 [82] $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Tendo isto em conta e considerando as distâncias e ângulos das pontes de hidrogénio, a diferença entre as entalpias de sublimação dos dois isómeros estudados deve-se a uma fraca ponte de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{N}$ na 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina com uma distância maior e um ângulo pouco favorável.

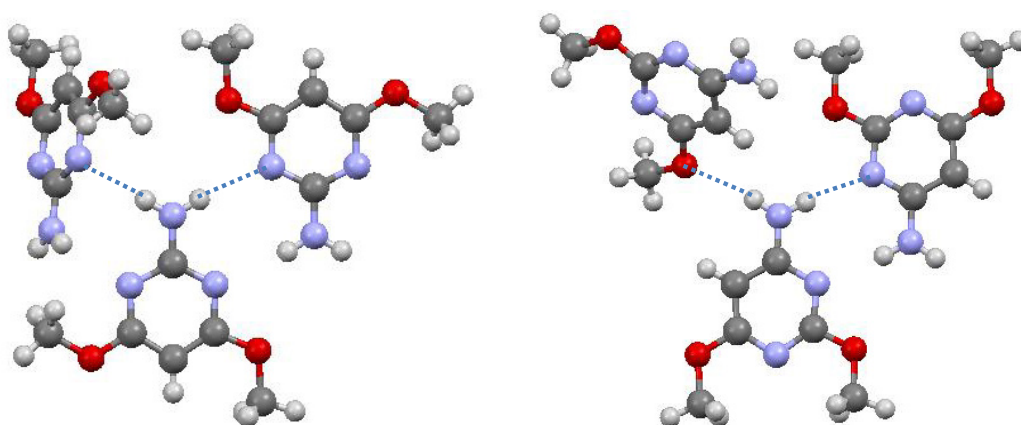


Figura 9.37. Pontes de hidrogénio, na fase cristalina, da 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina (esquerda) e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina (direita).

9.11. Relação entre Energia e Estrutura nas Clorometoxipirimidinas

As entalpias de formação, na fase gasosa, da 2-cloro-4-metoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina foram usadas para avaliar a energética da interação entre o átomo de cloro e o(s) grupo(s) metoxilo com os átomos de azoto do anel. Este parâmetro ajudou a interpretar os resultados obtidos por vários critérios de aromaticidade (NICS, HOMA e PDI), que não evidenciam diferenças subtis nestas moléculas. Também se explorou o isomerismo conformacional destas moléculas e o efeito da substituição nas várias posições da pirimidina.

9.11.1. Análise conformacional

Na figura 9.38, são apresentadas as estruturas, incrementos na energia de Gibbs e percentagens molares das várias conformações dos compostos estudados. As percentagens molares, x_i , foram calculadas de acordo com a equação (9.9), onde $G_m^\circ(i)$ é a energia de Gibbs molar padrão calculada para cada conformero, i , com o método B3LYP/6-311+G(2df,p), a $T = 298.15$ K:

$$x_i = \frac{e^{-\left[\frac{G_m^\circ(i)}{RT}\right]}}{\sum_{i=1}^n e^{-\left[\frac{G_m^\circ(i)}{RT}\right]}} \times 100 \quad (9.9)$$

Os dois grupos metoxilo nas posições quatro e seis, das conformações mais estáveis dos compostos, estão orientados para os átomos de azoto do anel (*cis*). A variação de energia de Gibbs associada ao isomerismo *cis-trans* dos grupos metoxilo em posição quatro ou seis varia entre $12.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina: II \rightarrow III) e $19.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina: II \rightarrow III), o que está em acordo qualitativo com o mesmo tipo de isomerismo na 2-metoxipirimidina, $18.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

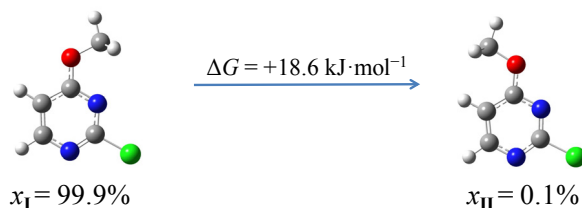
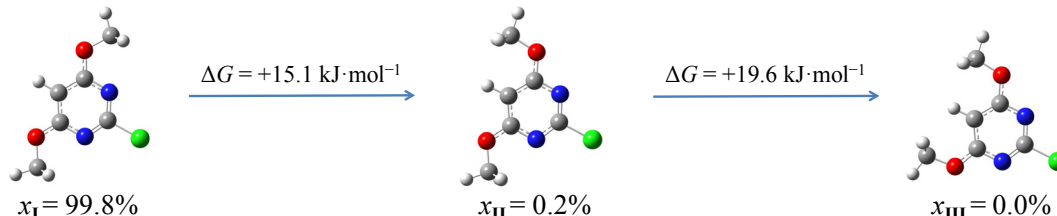
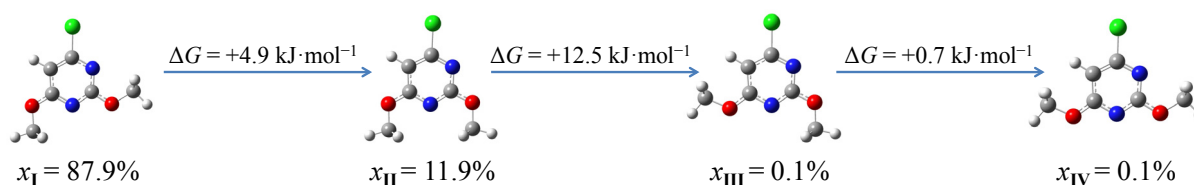
2-Cloro-4-metoxipirimidina**2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina****4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina**

Figura 9.38. Estruturas moleculares, incrementos da energia de Gibbs molar padrão e percentagens molares da 2-cloro-6-metoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, a $T = 298.15 \text{ K}$.

9.10.2. Estabilidades relativas experimentais e computacionais.

As reações apresentadas na figura 9.39 foram usadas para comparar as entalpias experimentais com as calculadas computacionalmente recorrendo ao nível de teoria B3LYP/6-311+G(2df,p) para avaliar a estabilidade relativa dos compostos estudados, considerando as percentagens molares de cada conformero.

A reação traduzida pela equação química I corresponde à isomerização entre a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e a 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina. As reações traduzidas pelas equações químicas II e III representam o incremento entálpico para a entrada de um grupo metoxilo na 2-cloro-4-metoxipirimidina de modo a obter a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e a 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, respetivamente. As entalpias de reação calculadas computacionalmente estão de acordo com as experimentais, dentro da incerteza experimental.

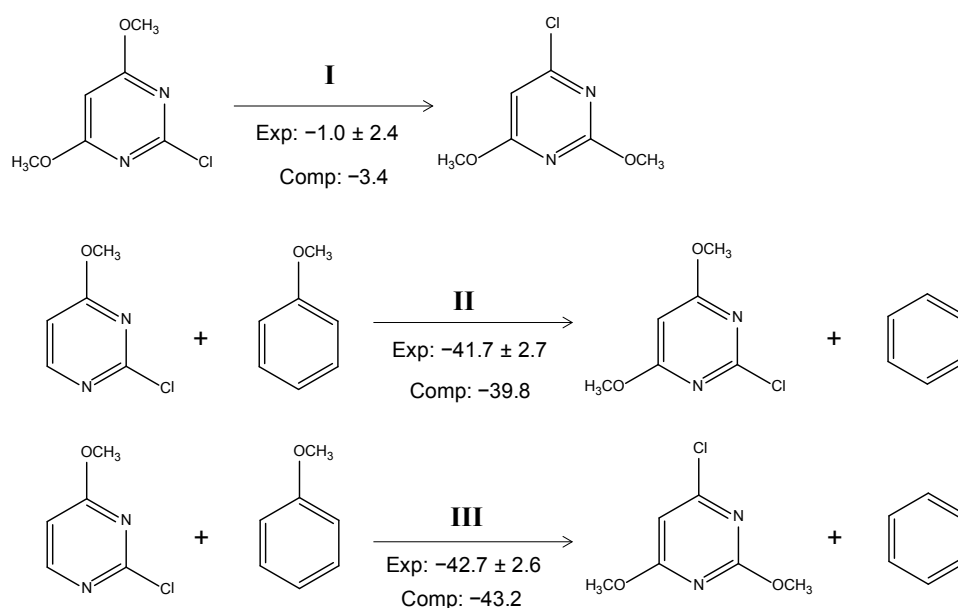


Figura 9.39. Reações químicas usadas para avaliar as estabilidades entálpicas relativas experimentais e computacionais dos compostos estudados. Valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.11.3. Aromaticidade

A entalpia de interação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel da pirimidina pode ser calculada de acordo com a equação química geral representada na figura 9.40, sendo os resultados apresentados na tabela 9.28. A entalpia de interação entre substituintes torna-se mais negativa, quando se passa da 2-cloro-4-metoxipirimidina para os dois isómeros da clorodimetoxipirimidina, o que reflete um aumento de conjugação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel. Contudo, apesar deste aumento de conjugação, a aromaticidade diminui segundo os critérios magnético ($\text{NICS}(\pm 1)_{\text{zz}}$) e eletrónico (PDI), o que está de acordo com a tendência verificada por Lima *et al.* [3] e nas secções 9.1 e 9.2 deste trabalho. Quando se comparam os dois isómeros da clorodimetoxipirimidina, a 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina é ligeiramente mais estável do que a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina, o que se reflete num valor de $\text{NICS}(\pm 1)_{\text{zz}}$ menos negativo, indicando uma maior conjugação.

Os valores de PDI não evidenciam uma diferença entre os dois isómeros, o que também está de acordo com a estabilidade entálpica dos dois compostos ser muito semelhante. O HOMA é capaz de diferenciar os dois isómeros da clorodimetoxipirimidina, mas não distingue a 2-cloro-4-metoxipirimidina da 4-cloro-2,6-dicloropirimidina, apesar de possuírem propriedades energéticas, magnéticas e eletrónicas muito diferentes. A nova parametrização do critério geométrico de aromaticidade, o HOMEHD, considera que a aromaticidade da 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina semelhante à da 4-cloro-2,6-dicloropirimidina, o que está de acordo com a estabilidade relativa, mas não distingue a 2-cloro-4-metoxipirimidina dos dois isómeros da clorodimetoxipirimidina. Tal como foi

verificado na secção anterior, a entalpia de formação dos compostos, no estado gasoso, tem um papel fundamental para se compreender a deslocalização eletrónica nestes compostos.

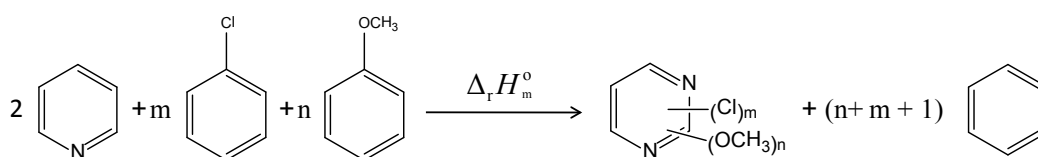


Figura 9.40. Reação geral para o cálculo da entalpia de interação entre substituintes nos compostos estudados.

Tabela 9.28. Entalpias de interação entre substituintes e valores de NICS(± 1)_{zz}, PDI, HOMA e HOMEHD.

Compostos	$\frac{\Delta_r H_m^o(g)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\text{NICS } (\pm 1)_{zz}}{\text{ppm}}$	$\frac{\text{PDI}}{\text{u.a.}}$	HOMA	HOMEHD
2-Cloro-4-metoxipirimidina	-56.6 ± 3.4	-21.18	0.0802	0.973	0.977
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	-98.3 ± 4.2	-17.89	0.0684	0.989	0.981
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	-99.3 ± 4.1	-17.23	0.0688	0.972	0.979

9.11.4. Contribuições para a entalpia de interação

Nas secções 9.2, 9.4 e 9.9, foi encontrada uma instabilidade entálpica para a substituição dos grupos amina, metilo, hidroxilo e metoxilo na posição dois do anel da pirimidina, em comparação com substituições semelhantes em derivados da piridina. Nesta secção, são investigados os efeitos entálpicos da substituição do anel da pirimidina com o átomo de cloro, que é um atraidor de eletrões por efeito indutivo e um dador fraco por efeito mesomérico.

Para se compreender as entalpias de interação dos compostos estudados, foram calculadas as entalpias de interação entre dois átomos de azoto no anel da pirimidina [(N_{anel}...N_{anel})_{meta}]; entre o átomo de cloro e o átomo de azoto do anel na 2-cloropiridina [(Cl...N_{anel})_{orto}] e 4-cloropiridina [(Cl...N_{anel})_{para}]; e entre o grupo metoxilo e o átomo de azoto do anel na *cis*-2-metoxipiridina [(OCH₃...N_{anel})_{orto/cis}], *trans*-2-metoxipiridina [(OCH₃...N_{anel})_{orto/trans}] e 4-metoxipiridina [(OCH₃...N_{anel})_{para}] (figura 9.41). O grau de confiança nas entalpias de reação calculadas computacionalmente para a 4-cloropiridina e *trans*-2-metoxipiridina foi avaliado comparando as entalpias de reação calculadas computacionalmente com as calculadas a partir das entalpias de formação experimentais, no estado gasoso, para a pirimidina, 2-cloropiridina, *cis*-2-metoxipiridina e 4-metoxipiridina, verificando-se que os resultados computacionais estão de acordo com os experimentais, dentro da incerteza experimental, exceto no caso da pirimidina (embora neste caso estejam de acordo dentro da chamada exatidão química, $\pm 4.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$).

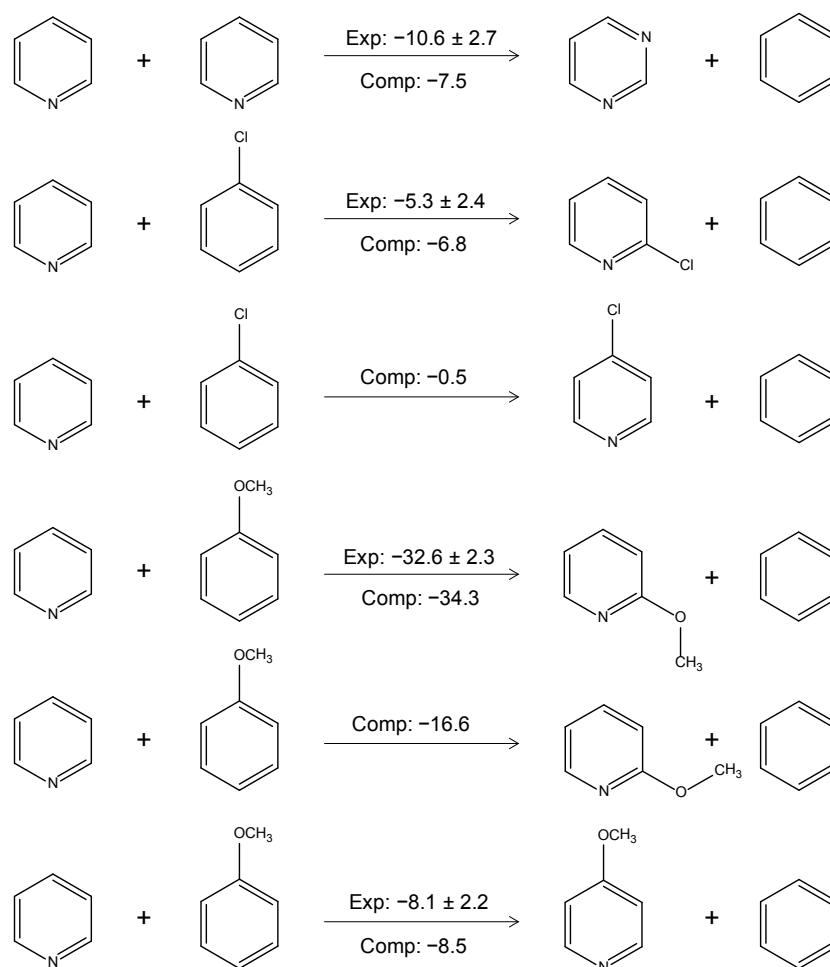


Figura 9.41. Reações e entalpias de interação entre os substituintes e os átomos de azoto do anel na pirimidina. Valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

As entalpias de interação entre substituintes para a pirimidina e isómeros da aminopiridina e metoxipiridina, foram somadas para os compostos estudados recorrendo aos seguintes esquemas:

$$\begin{aligned} \text{2-Cloro-4-metoxipirimidina: } &[(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ &+ (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/cis}} + (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \end{aligned} \quad (9.10)$$

$$\begin{aligned} \text{2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina: } &[(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} \\ &+ 2 \times (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/cis}} + 2 \times (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \end{aligned} \quad (9.11)$$

$$\begin{aligned} \text{4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina: } &[(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} + (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}} \\ &+ 2 \times (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/cis}} + (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto/trans}} + (OCH_3 \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \end{aligned} \quad (9.12)$$

Os resultados obtidos foram -61.9 , -102.6 e $-105.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, para a 2-cloro-4-metoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina,

respetivamente, ou seja, as entalpias de reação previstas são mais negativas do que as obtidas e apresentadas na tabela 9.28. Esta diferença é uma consequência da instabilidade entálpica encontrada para compostos com substituintes em posição dois, conforme pode ser verificado pelas entalpias de reação expressas na figura 9.42 para a 2-cloropirimidina e 2-metoxipirimidina. Nos casos da 4-cloropirimidina e da 4-metoxipirimidina, os efeitos entálpicos são aditivos considerando a pirimidina e os derivados da piridina e, consequentemente, as entalpias de reação são praticamente atérmicas.

As entalpias de formação, no estado gasoso, da 2-cloropirimidina, 2,4-dicloropirimidina, 4,6-dicloropirimidina e 2,4,6-tricloropirimidina [83] também foram avaliadas recorrendo aos seguintes esquemas:

$$\text{2-Cloropirimidina: } [(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}}] \quad (9.13)$$

$$\text{2,4-Dicloropirimidina: } [(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 3 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} + (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \quad (9.14)$$

$$\text{4,6-Dicloropirimidina: } [(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 2 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} + 2 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \quad (9.15)$$

$$\text{2,4,6-Tricloropirimidina: } [(N_{\text{anel}} \cdots N_{\text{anel}})_{\text{meta}} + 4 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{orto}} + 2 \times (Cl \cdots N_{\text{anel}})_{\text{para}}] \quad (9.16)$$

Recorrendo a estes esquemas foi possível obter os valores de $-21.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para a 2-cloropirimidina, $-26.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para a 2,4-dicloropirimidina, $-11.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para a 4,6-dicloropirimidina e $-30.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para a 2,4,6-tricloropirimidina. As entalpias de interação entre os substituintes, calculadas segundo a equação química geral da figura 9.40, são $-(12.5 \pm 2.9) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para a 2-cloropirimidina, $-(11.4 \pm 4.2)$ para a 2,4-dicloropirimidina, $-(11.0 \pm 4.2)$ para a 4,6-dicloropirimidina e $-(20.6 \pm 5.2)$ para a 2,4,6-tricloropirimidina. Apenas para a 4,6-dicloropirimidina, que não possui qualquer substituinte em posição dois, os valores de entalpia de reação e previstos são semelhantes; para os outros compostos é possível verificar uma instabilização entálpica.

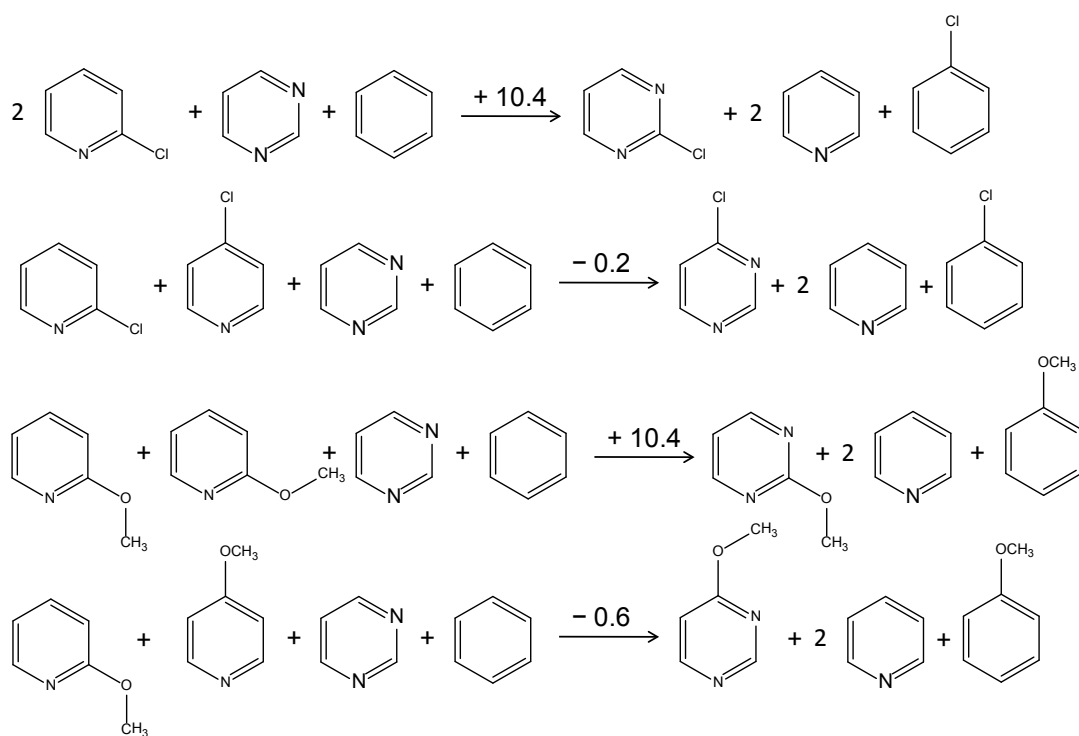


Figura 9.42. Equações químicas geral e respetivas entalpias de reação calculadas computacionalmente, considerando as cloropiridinas, metoxipiridinas e pirimidina como reagentes e a 2- e 4-cloropirimidinas e 2- e 4-metoxipirimidinas como produtos, e acertadas com benzeno e piridina. Valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.12. Estudo Termoquímico de Aminodicloropirimidinas: Limitações dos métodos G3 e G4

As entalpias de formação, no estado gasoso, da 2-amino-4,6-dicloropirimidina, 4-amino-2,6-dicloropirimidina e 5-amino-4,6-dicloropirimidina foram calculadas a partir de resultados de calorimetria de combustão em bomba rotativa e de efusão de Knudsen, e analisados em termos de conjugação e de pontes de hidrogénio. Os métodos computacionais G3 e G4 foram usados para obter as entalpias de formação dos compostos, no estado gasoso, recorrendo a reações de atomização. Este estudo foi alargado a moléculas base, derivados da piridina e outros derivados da pirimidina.

As entalpias de sublimação e de fusão dos três isómeros também são analisadas.

9.12.1. Estabilidade relativa dos isómeros da aminodicloropirimidina

Os três isómeros estudados apresentam a seguinte ordem de estabilidade entálpica: 5-amino-4,6-dicloropirimidina < 4-amino-2,6-dicloropirimidina < 2-amino-4,6-dicloropirimidina. Esta ordem de estabilidade está de acordo com a ordem de estabilidade encontrada para os três isómeros da aminopiridina (*meta* < *para* < *orto*), dado que a 5-amino-4,6-dicloropirimidina, 4-amino-2,6-dicloropirimidina e 2-amino-4,6-dicloropirimidina possuem, respetivamente, duas interações *meta*, uma *orto* e outra *para*, e duas *orto*, entre o grupo amina e os átomos de azoto do anel. Na 5-amino-4,6-dicloropirimidina, o grupo amina possui dois átomos de cloro em posição adjacente, o que poderia resultar na formação de duas pontes de hidrogénio N-H...Cl intramoleculares, com um consequente aumento da sua estabilidade entálpica. Contudo, a análise de densidade eletrónica de QTAIM não revelou qualquer ponto crítico entre os átomos de hidrogénio do grupo amina e os átomos de cloro em posições adjacentes (figura 9.43), o que indica a inexistência de pontes de hidrogénio intramoleculares.

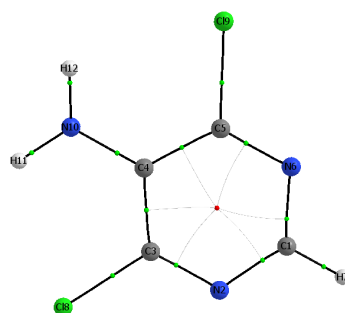


Figura 9.43. Pontos críticos atómicos e de ligação da a 5-amino-4,6-dicloropirimidina.

9.12.2. Análise das entalpias de formação, no estado gasoso, obtidas computacionalmente

Para verificar o acordo entre os resultados experimentais e computacionais, os métodos computacionais, as entalpias de isomerização dos três compostos foram calculadas com os métodos B3LYP/6-311+G(2df,p), G3 e G4, conforme apresentado na figura 9.44. A entalpia de isomerização da 2-amino-4,6-dicloropirimidina para a 4-amino-2,6-dicloropirimidina (reação I), calculada computacionalmente com os três métodos, está de acordo com o valor experimental, dentro da respetiva incerteza. Contudo, as entalpias das reações II e III, que representam, respetivamente, a isomerização da 2-amino-4,6-dicloropirimidina e 4-amino-2,6-dicloropirimidina para a 5-amino-4,6-dicloropirimidina, calculadas computacionalmente usando o método B3LYP, com um conjunto de funções de base suficientemente grande e flexível, não estão de acordo com os valores experimentais, mesmo tratando-se de reações homodesmóticas [84]. Por outro lado, os resultados obtidos com G3 e G4 estão de acordo com os obtidos experimentalmente, dentro da respetiva incerteza, para estas duas reações.

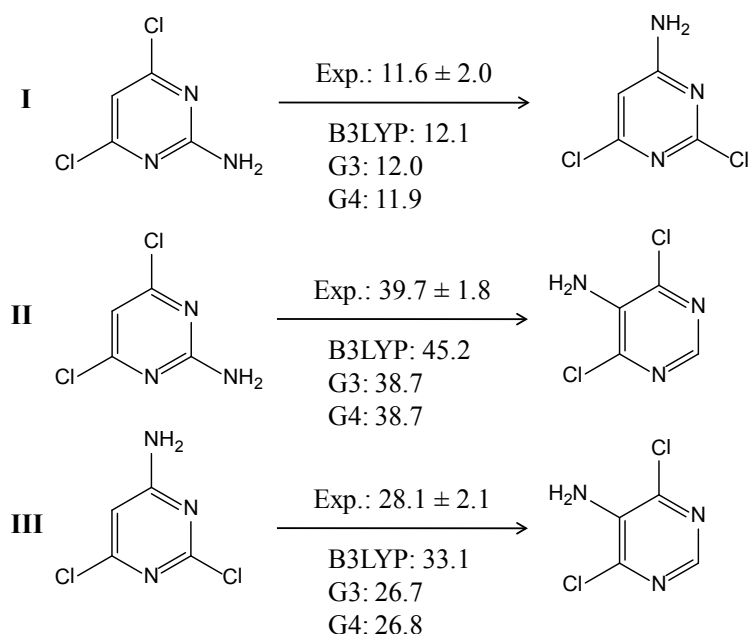


Figura 9.44. Reações de isomerização dos compostos estudados e respetivas entalpias experimentais e computacionais (B3LYP/6-311+G(2df,p), G3 e G4). Todos os valores em kJ·mol⁻¹.

Para avaliar melhor os métodos G3 e G4, a entalpia de formação, na fase gasosa, de cada um dos compostos foi calculada computacionalmente recorrendo à reação de atomização, que não permite o cancelamento de erros da reação homodesmótica. Este teste também foi alargado ao benzeno, a derivados monosubstituídos do benzeno, à piridina, à pirimidina, aos isómeros da aminopiridina, metilpiridina e cloropiridina, e a

pirimidinas substituídas com os grupos amina e metilo, resultando num total de vinte e dois compostos, cujos resultados são apresentados na tabela 9.29. Com o método G3 é possível obter valores concordantes com os experimentais, dentro da incerteza associada, para quatro compostos: clorobenzeno, 3-metilpiridina, 2-cloropiridina e 2-amino-4,6-dimetilpirimidina. Por outro lado, com o método G4, os valores calculados estão de acordo com os experimentais para oito compostos: clorobenzeno, piridina, pirimidina, 2-aminopiridina, 2-metilpiridina, 2-metilpiridina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e 2-amino-4,6-dimetilpirimidina. Se for considerado um intervalo de $\pm 2.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, os valores calculados com o método G3 para onze dos vinte e dois compostos, estão de acordo com os experimentais, dentro da incerteza associada, e este número aumenta para dezasseis com o G4. O método G4 dá genericamente melhores resultados do que o G3 para os compostos escolhidos, o que pode ser notado num menor desvio padrão da média das diferenças absolutas obtidas entre os valores experimentais e computacionais (G4: $2.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; G3: $3.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Contudo, seria de esperar um valor mais exato para compostos como o benzeno, que possui uma diferença entre os valores experimental e computacional de $-4.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, com o G3, e $-3.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, com o G4. A conjugação entre o grupo amina e os átomos de azoto do anel parece ser um problema para estes dois métodos, uma vez que os valores calculados para a 4-aminopiridina, 2,4-diaminopirimidina e 2,4,6-triaminopirimidina estão fora do limite definido pela exatidão química ($4.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) com o G3; e recorrendo ao G4 os resultados melhoram, mas o valor obtido para a 2,4,6-triaminopirimidina ainda está fora deste limite, o que deverá estar relacionado com as várias interações *orto* e *para* entre o grupo amina e os átomos de azoto do anel presentes nesta molécula (secção 9.3). É de notar que para os isómeros da aminodicloropirimidina, os resultados obtidos com o G4 possuem uma maior diferença em relação ao valor experimental do que os obtidos com o G3. A mesma tendência é observada para a 2-cloropiridina, o que representa uma falha do G4 em relação ao G3.

Tabela 9.29. Entalpias de formação molares padrão experimentais e computacionais de vários compostos, na fase gasosa, a $T = 298.15 \text{ K}$.

Composto	Exp.	G3		G4	
	$\Delta_f H_m^o(g)$	$\Delta_f H_m^o(g)$	Δ^a	$\Delta_f H_m^o(g)$	Δ^a
	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
Benzeno	82.6 ± 0.7	87.3	-4.7	85.6	-3.0
Anilina	87.1 ± 1.1	92.2	-5.1	89.7	-1.6
Clorobenzeno	52.0 ± 1.3	53.1	-1.1	52.4	-0.4
Tolueno	50.5 ± 0.5	54.1	-3.6	52.5	-2.0
					../..

..../..

Piridina	140.4 ± 0.7	142.8	-2.4	140.8	-0.4
Pirimidina	187.6 ± 2.2	190.1	-2.5	186.8	+0.8
2-Aminopiridina	118.1 ± 1.1	121.7	-3.6	118.6	-0.5
3-Aminopiridina	144.2 ± 1.6	149.1	-4.9	146.2	-2.0
4-Aminopiridina	129.9 ± 1.4	136.8	-6.9	134.3	-4.4
2-Metilpiridina	99.2 ± 0.7	101.1	-1.9	99.4	-0.2
3-Metilpiridina	106.5 ± 0.6	106.0	-0.5	104.8	+1.7
4-Metilpiridina	104.0 ± 0.9	106.1	-2.1	104.3	-0.3
2-Cloropiridina	104.5 ± 1.4	103.9	-0.6	102.7	+1.8
3-Cloropiridina	107.6 ± 1.7	112.9	-5.3	111.6	-4.0
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	71.5 ± 1.2	69.0	+2.5	67.7	+3.8
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	83.1 ± 1.6	81.0	+2.1	79.6	+3.5
5-Amino-4,6-dicloropirimidina	111.2 ± 1.3	107.7	+3.5	106.4	+4.8
2,4-Diaminopirimidina	108.5 ± 1.2	115.2	-6.7	111.2	-2.7
2,4,6-Triaminopirimidina	73.3 ± 2.2	84.3	-11.0	79.8	-6.5
2-Amino-4-metilpirimidina	98.1 ± 1.6	103.1	-5.0	100.0	-1.9
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	55.9 ± 1.3	57.1	-1.2	54.6	1.3
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	60.1 ± 1.8	63.6	-3.5	61.2	-1.1

^aDiferença entre valores experimentais e computacionais.

9.12.3. Entalpias de transição de fase

A entalpia de sublimação da 4-amino-2,6-dicloropirimidina é mais elevada do que a entalpia de sublimação da 2-amino-4,6-dicloropirimidina (tabela 9.1). Isto está de acordo com as entalpias de sublimação da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina e 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina serem mais elevadas do que as da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina e 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, respetivamente. A entalpia de sublimação da 2-amino-4,6-dicloropirimidina é superior à da 5-amino-4,6-dicloropirimidina, mas as suas entalpias de fusão são iguais dentro da incerteza experimental, o que significa que as entalpias de vaporização terão a mesma tendência das entalpias de sublimação. Isto pode ser devido aos dois átomos de cloro em posições adjacentes ao grupo amina na 5-amino-4,6-dicloropirimidina poderem dificultar a formação de pontes de hidrogénio intermoleculares nas fases cristalina e líquida.

9.13. Entropias de Sublimação de Derivados da Pirimidina: Simetria e Flexibilidade

As entropias de sublimação e fusão apresentadas na tabela 9.30 foram interpretadas em termos de simetria e rotações internas dos grupos funcionais.

Tabela 9.30. Entropias de sublimação dos compostos.

Composto	$\frac{\Delta_{cr}^g S_m^o(298.15K)}{J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}}$
2-Amino-4,6-dimetilpirimidina	190.1 ± 1.7
4-Amino-2,6-dimetilpirimidina	200.1 ± 2.0
2-Amino-4,6-dimetoxipirimidina	209.3 ± 1.3
4-Amino-2,6-dimetoxipirimidina	222.1 ± 2.1
2-Cloro-4,6-dimetoxipirimidina	193.9 ± 1.9
4-Cloro-2,6-dimetoxipirimidina	207.7 ± 2.8
2-Amino-4,6-dicloropirimidina	190.9 ± 1.8
4-Amino-2,6-dicloropirimidina	202.5 ± 2.4
5-Amino-4,6-dicloropirimidina	188.3 ± 1.3

As entropias de sublimação da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dicloropirimidina são (10.0 ± 2.6) J·K⁻¹·mol⁻¹, (12.8 ± 2.5) J·K⁻¹·mol⁻¹, (13.8 ± 3.4) J·K⁻¹·mol⁻¹ e (11.6 ± 3.0) J·K⁻¹·mol⁻¹ mais elevadas do que as da 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina, 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina e 2-amino-4,6-dicloropirimidina, respetivamente. As diferenças de entropia de sublimação entre isómeros, calculadas computacionalmente a partir do cálculo de frequências vibracionais recorrendo à aproximação do oscilador harmónico, são pequenas quando comparadas com as diferenças de entropia de sublimação encontradas. Tendo em conta as conclusões de Lima *et al.* para vários compostos policíclicos aromáticos [85-88], é possível explicar as diferenças de entropia entre os vários isómeros em termos da sua simetria, que provoca a diminuição da entropia de sublimação dos compostos ($\sigma = 2$) por um fator de 5.8 J·K⁻¹·mol⁻¹ ($R \cdot \ln(2)$). Tal como foi proposto [85-88], a restante diferença pode ser explicada pela rotação interna dos grupos funcionais. Considerando o mesmo grupo funcional, uma menor barreira para a rotação interna resulta numa maior entropia da vibração associada a essa rotação, conforme foi verificado noutros estudos que trataram as rotações internas como rotores impedidos em vez de usar o oscilador harmónico [85,86,89]. Assumindo que a rotação de grupos funcionais no estado cristalino é impedida da mesma forma na fase cristalina, é possível prever a influência da rotação interna de grupos

funcionais na entropia da fase gasosa conhecendo a barreira rotacional dos grupos funcionais nas várias posições do anel da pirimidina. Para isso, foram calculadas as barreiras rotacionais do grupo amina na 2- e 4-aminopirimidina, do grupo metoxilo na 2- e 4-metoxipirimidina e do grupo metilo na 2- e 4-metilpirimidina, obtendo-se os seguintes valores para a energia potencial de rotação interna (figura 9.45): $61.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a 2-aminopirimidina, $45.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a 4-aminopirimidina, $30.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a 2-metoxipirimidina, $35.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a 4-metoxipirimidina, $0.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a 2-metilpirimidina e $1.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a 4-metilpirimidina. A partir destes resultados é possível verificar que um grupo amina em posição quatro e um grupo metoxilo em posição dois contribuíram para uma maior entropia na fase gasosa e, consequentemente, uma maior entropia de sublimação da 4-amino-2,6-dimetilpirimidina, 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina e 4-amino-2,6-dicloropirimidina em relação aos respetivos isómeros, o que explica o resto da diferença encontrada. Quanto à rotação dos grupos metilo, esta é praticamente livre nas duas posições do anel da pirimidina.

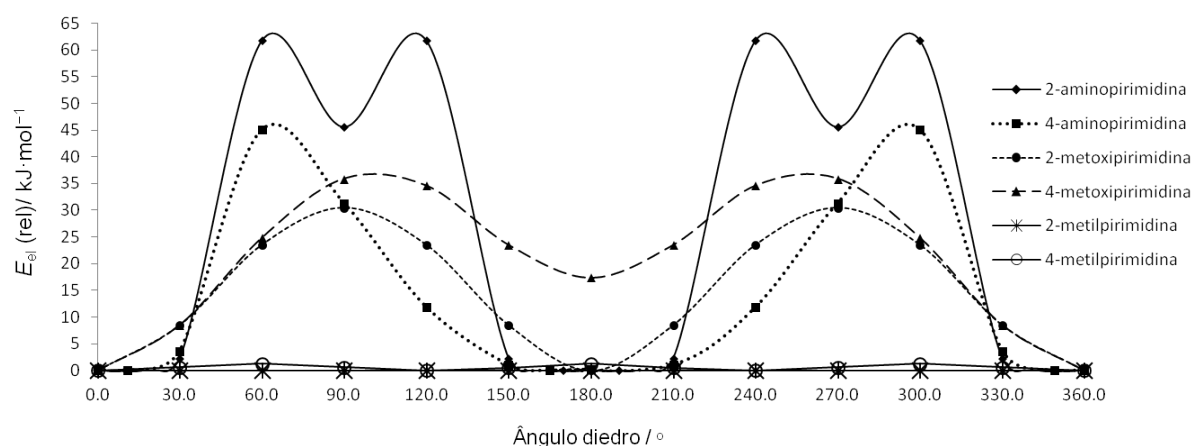


Figura 9.45. Energia potencial de rotação interna dos grupos amina, metilo e metoxilo nas posição dois e quatro do anel da pirimidina.

A entropia de sublimação da 5-amino-4,6-dicloropirimidina é igual à da 2-amino-4,6-dicloropirimidina, dentro da incerteza experimental. Dado que estes compostos possuem o mesmo número de simetria externo ($\sigma = 2$), para explicar as suas entropias de sublimação, a barreira rotacional de um grupo amina na 5-amino-4,6-dicloropirimidina teria de ser semelhante à 2-aminopirimidina. Contudo, a barreira rotacional do grupo amina neste composto é $29.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, ou seja, menor do que a barreira rotacional do grupo amina em posição dois. Outra hipótese que pode explicar os valores de entropia de sublimação, é que os dois átomos de cloro em posição adjacente ao grupo amina na 5-amino-4,6-dicloropirimidina dificultam a formação de pontes de hidrogénio intermoleculares, o que resulta numa menor organização da fase cristalina. Desta forma, o aumento de entropia na fase cristalina 5-amino-4,6-dicloropirimidina, compensa a maior entropia que a rotação do

grupo amina origina na fase gasosa em relação à 2-amino-4,6-dicloropirimidina. Como resultado, a entropia de sublimação dos dois compostos é semelhante. Esta relação entre pontes de hidrogénio mais fracas e maior entropia é frequentemente usada para compreender processos de associação em sistemas biológicos [90].

9.14. Interações Não-Covalentes entre Bromopirimidinas

As entalpias de formação, na fase gasosa, da 2- e 5-bromopirimidinas foram analisadas em termos da deslocalização eletrónica entre o átomo de bromo e os átomos de azoto do anel. As estabilidades entálpicas relativas dos dois compostos também foram avaliadas por química computacional no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p). Recorrendo a reações apropriadas foi identificada uma instabilidade entálpica na 2-bromopirimidina em relação à pirimidina e à 2-bromopiridina.

As forças intermoleculares mais fortes e a maior organização na fase líquida da 2-bromopirimidina em comparação com a 5-bromopirimidina, de acordo com as propriedades termodinâmicas de transição de fase, podem ser explicadas em termos da associação molecular mais extensa da 2-bromopirimidina nesta fase. Para compreender os resultados obtidos, vários dímeros dos dois compostos (sobrepostos, no mesmo plano e em forma de T) foram simulados computacionalmente nos níveis de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ e wB97XD/aug-cc-pVDZ, tendo-se verificado que a diferença nas energias de dimerização para cada composto está de acordo com a diferença das entalpias de fusão dos dois compostos. As energias de dimerização da 2- e 5-bromopirimidinas foram comparadas com as energias de dimerização da pirimidina e analisadas em termos de reações homodesmóticas. O modelo de polarização da nuvem π não explica os resultados obtidos, dado que o átomo de bromo se comporta como um dador de eletrões nestas moléculas e não só não provoca a diminuição da energia de interação entre dímeros sobrepostos, como ainda a torna mais elevada. O facto do isómero menos aromático ter interações $\pi \cdots \pi$ mais fortes pode ser mais um exemplo de tirar a aromaticidade de interações aromáticas.

9.14.1. Efeitos entálpicos intramoleculares

A partir da entalpia de formação dos dois compostos, no estado gasoso, é possível verificar que a 2-bromopirimidina é entalpicamente mais estável do que a 5-bromopirimidina, devido às duas interações *orto* entre o átomo de bromo e os átomos de azoto do anel serem mais favoráveis do que as correspondentes interações *meta*. Dado que o átomo de bromo é ligeiramente menos eletronegativo ($\chi = 2.96$ [91,92]) e um dador de eletrões π fraco, enquanto os átomos de azoto são ligeiramente mais eletronegativos ($\chi = 3.04$ [91,92]) e aceptadores de eletrões π , o átomo de bromo será um dador de eletrões mais eficiente em posição *orto* em relação aos átomos de azoto do que em posição *meta*. Isto está de acordo com a entalpia de formação, na fase gasosa, da 2-bromopiridina ser $(6.7 \pm 3.0) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ menor do que a 3-bromopiridina [93]. Em termos dos valores de NICS, é possível verificar

que a maior conjugação entre o átomo de bromo e os átomos de azoto do anel resulta nos valores de NICS da 2-bromopirimidina serem menos negativos ($\text{NICS}(+1) = -8.82$ ppm e $\text{NICS}(+1)_{zz} = -24.59$ ppm) do que na 5-bromopirimidina ($\text{NICS}(+1) = -9.31$ ppm e $\text{NICS}(+1)_{zz} = -25.69$). Desta forma, a 2-bromopirimidina é menos aromática do que a 5-bromopirimidina, o que está de acordo com as relações identificadas nas secções 9.1 e 9.2.

Na figura 9.46, é apresentada a entalpia de isomerização entre a 2- e a 5-bromopirimidina (I). As entalpias calculadas computacionalmente estão de acordo com os valores experimentais dentro da incerteza associada. Para compreender melhor os efeitos entálpicos nestas duas moléculas, recorreu-se a reações isodésmicas que consideram as suas principais interações, usando a 2-bromopiridina, 3-bromopiridina e pirimidina, conforme apropriado. Os resultados experimentais permitem identificar uma instabilidade entálpica na 2-bromopirimidina, que foi confirmada computacionalmente, enquanto na 5-bromopirimidina os efeitos entálpicos dos reagentes para os produtos são praticamente aditivos.

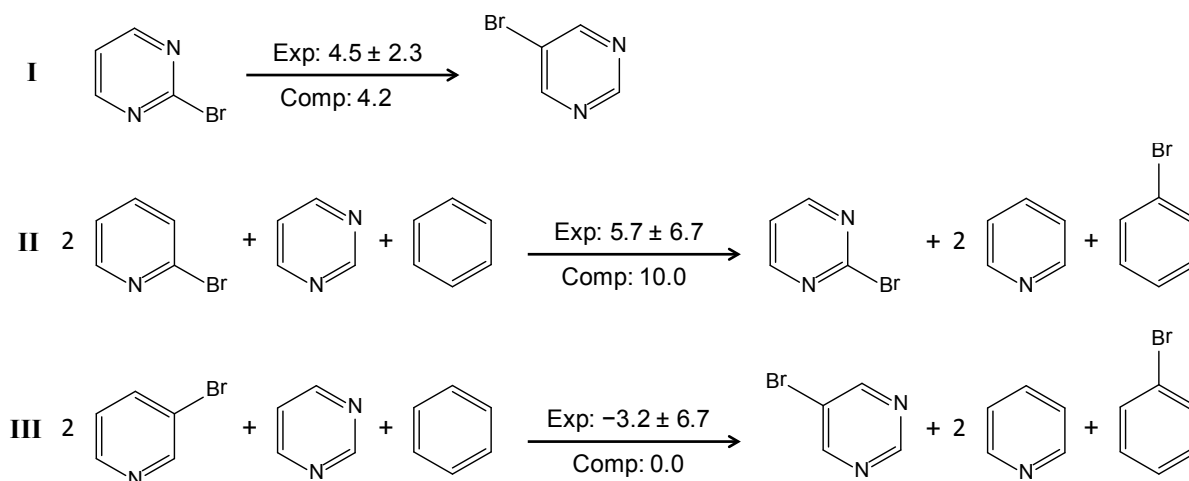


Figura 9.46. Isomerização (I) e reações isodésmicas (II e III), e correspondentes entalpias molares padrão experimentais e computacionais [M06-2X/6-31+G(d,p)], usadas para analisar os resultados obtidos para a 2- e 5-bromopirimidinas. Todos os valores em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

9.14.2. Interações não-covalentes

De acordo com as entalpias de sublimação na 2- e 5-bromopirimidinas (tabela 8.54), os dois compostos possuem forças coesivas no estado cristalino semelhantes. Por esta razão, as diferenças verificadas nas entalpias de fusão dos dois compostos (tabela 8.56) indicam que a 2-bromopirimidina deve possuir interações intermoleculares na fase líquida mais fortes do que a 5-bromopirimidina. A diminuição de entalpias e entropias de fusão de compostos com forças intermoleculares semelhantes na fase cristalina pode ser atribuída à associação molecular na fase líquida [94]. Como resultado desta associação, a fase líquida apresenta forças coesivas mais fortes e menor grau de liberdade translacional e rotacional

das moléculas [95,96]. Recentemente, Lima *et al.* [97] mediram a associação de politiofenos por NMR e usaram os resultados para interpretar as suas entalpias e entropias de fusão [98-100]. Neste trabalho, diversos tipos de dímeros da 2- e 5-bromopirimidinas foram simulados computacionalmente de modo a compreender a diferença verificada nas entalpias e entropias de fusão, dado que o dímero é a estrutura mais simples para simular a associação molecular. Mesmo que estruturas mais complexas existam, estas devem, em princípio, maximizar o número de dímeros mais favoráveis.

Na tabela 9.31, são apresentadas as energias de dimerização de diferentes tipos de dímeros das duas moléculas: dois tipos de dímeros com moléculas sobrepostas e desviadas, um em que os átomos de bromo de cada molécula estão aproximadamente na mesma direção e outro em que estão em direções opostas; dois tipos de dímeros com as moléculas no mesmo plano, um com contactos $H\cdots N$ mais curtos e outro com contactos $Br\cdots N$ mais curtos, escolhidos tendo em conta os contactos da estrutura cristalina da 5-bromopirimidina [101]; e um dímero em forma de T com contactos $Br\cdots \pi$ mais curtos. Para a simulação dos dímeros foram usados dois métodos computacionais, M06-2X/aug-cc-pVDZ e wB97XD/aug-cc-pVDZ, que foram corrigidos para o erro de sobreposição de conjuntos de funções de base com *counterpoise* e que recorrem a geometrias calculadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p). Os dois métodos consideram o dímero sobreposto desviado em direção oposta como sendo o mais estável da 2-bromopirimidina e o dímero sobreposto desviado na mesma direção como sendo o mais favorável da 5-bromopirimidina. Os dímeros em forma de T dos dois compostos também possuem uma energia de dimerização menos favorável, quando comparados com os dímeros sobrepostos desviados, ao contrário do dímero do benzeno em que a forma de T tem uma energia de dimerização semelhante ao dímero sobreposto desviado em paralelo [102,103]. A diferença entre a entalpia de fusão da 2-bromopirimidina e da 5-bromopirimidina ($-(4.9 \pm 0.9) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, tabela 8.56) está de acordo com a diferença das energias de dimerização dos dímeros mais estáveis dos dois compostos calculadas com os dois métodos ($-5.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Tabela 9.31. Energias de dimerização calculadas com os níveis de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ e wB97XD/aug-cc-pVDZ da 2-bromopirimidina (2-BrPm), 5-bromopirimidina (5-BrPm) e pirimidina (Pm).^a

Dímero	$\frac{\Delta_{\text{dim}} E_{\text{el}}(2\text{-BrPm})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$		$\frac{\Delta_{\text{dim}} E_{\text{el}}(5\text{-BrPm})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$		$\frac{\Delta_{\text{dim}} E_{\text{el}}(\text{Pm})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	
	M06-2X	wB97XD	M06-2X	wB97XD	M06-2X	wB97XD
Sobrepostos desviados na mesma direção [I]	-14.0	-12.3	-25.7	-23.1	-16.2	-16.4
Sobrepostos desviados em direção oposta [II]	-31.0	-28.4	-23.4	-20.6	-20.5	-21.5
Mesmo plano (H \cdots N) [III]	-14.6	-16.0	-10.3	-13.4	---	---
Mesmo plano (Br \cdots N) [IV]	-9.5	-9.0	-9.2	-10.2	---	---
Forma de T (Br $\cdots\pi$) [V]	-11.1	-8.5	-8.2	-5.6	---	---

^a Os dímeros da 2- e 5-bromopirimidinas são apresentados na figura 9.47.

Na tabela 9.31, também são apresentadas as energias de dimerização dos dímeros sobrepostos desviados na mesma direção e em direção oposta da pirimidina. A entrada do átomo de bromo na posição cinco torna a energia de dimerização dos dímeros sobrepostos desviados na mesma direção mais elevada do que na pirimidina, assim como a entrada do átomo de bromo em posição dois nos dímeros sobrepostos desviados em direções opostas. Este aumento da energia de dimerização vai contra os modelos de Cozzi e Siegel [104- 107] e Hunter *et al.* [108- 111] para compreender interações entre anéis aromáticos baseadas na polarização da nuvem π dos anéis, dado que o átomo de bromo, conforme verificado na secção 9.14.1, é um dador fraco σ e π , nestes compostos. De acordo com os modelos destes autores, substituintes atraidores de eletrões deveriam tornar as interações entre anéis aromáticos mais favoráveis dado que retiram densidade eletrónica π e diminuem a componente electroestática repulsiva da interação, enquanto grupos dadores de eletrões tal como o átomo de bromo deveriam aumentar esta repulsão. Contudo, existem outros estudos na literatura de benzenos substituídos que suportam que tanto substituintes dadores de eletrões como atraidores de eletrões tornam as interações aromáticas mais favoráveis [112- 115].

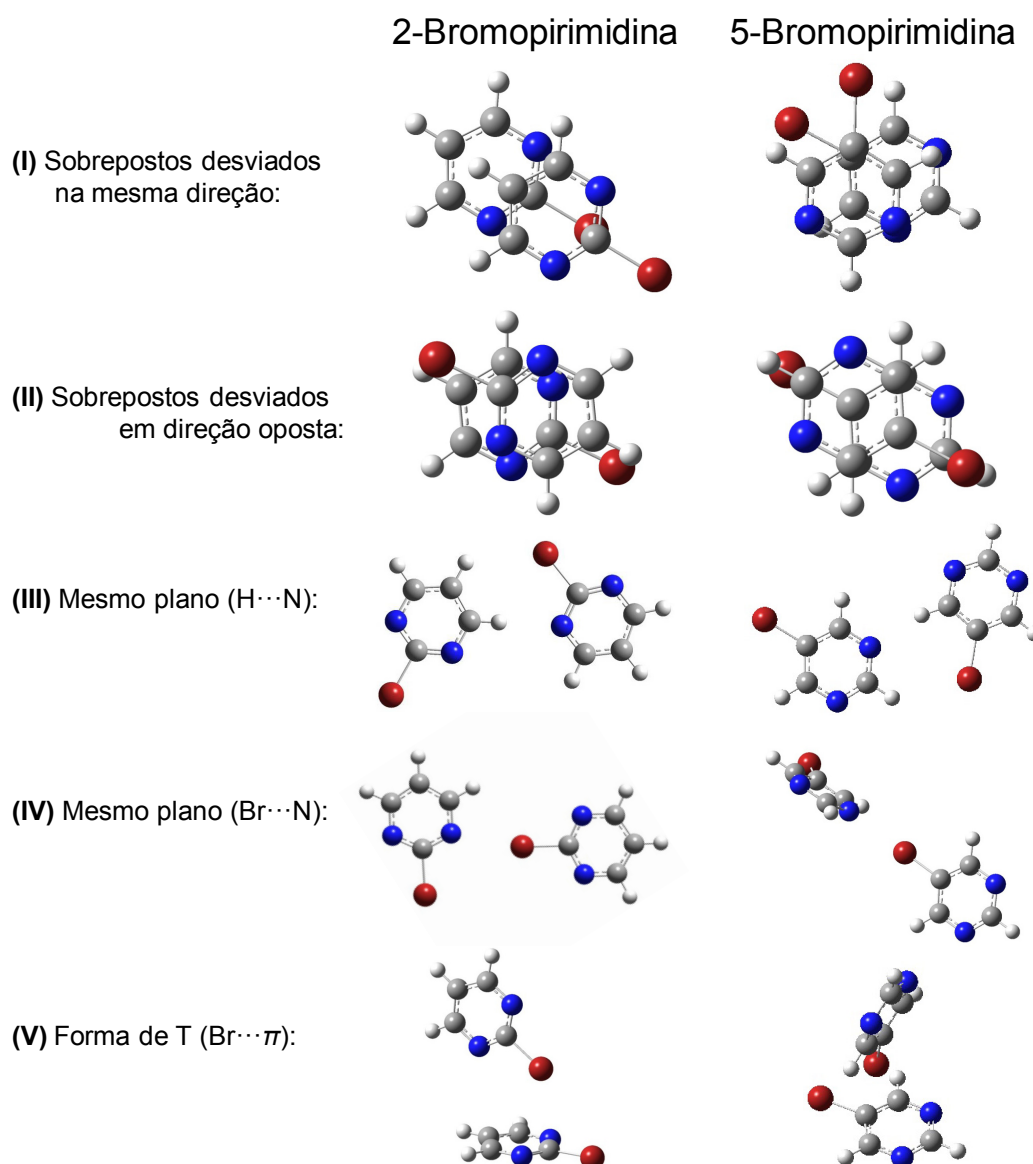


Figura 9.47. Diferentes tipos de dímeros da 2- e 5-bromopirimidinas.

As reações homodesmóticas [84] apresentadas na figura 9.48, foram usadas para compreender as energias de dimerização dos dímeros sobrepostos em termos da aditividade dos efeitos substituintes nestas moléculas. Os efeitos substituintes em dímeros sobrepostos desviados na mesma direção e em direções opostas da 2-bromopirimidina, de acordo com as reações homodesmóticas (I) e (II) causam uma estabilização adicional dos dois tipos de dímeros, enquanto no caso da 5-bromopirimidina as reações (III) e (IV) são praticamente atérmicas. Os resultados obtidos para a 2-bromopirimidina estão em desacordo com o modelo de Cozzi *et al.* [104] que indica que os efeitos substituintes devem ser aditivos. Contudo, também não estão de acordo com o modelo de interação direta dos substituintes com os vértices dos anéis de Wheeler [60], para o qual uma reação homodesmótica do tipo apresentado também deverá ser praticamente atérmica [60].

O facto de um átomo de bromo substituinte na posição dois da pirimidina ser um dador de eletrões σ e π para os átomos de azoto do anel mais eficiente do que um átomo em posição cinco, tornando a 2-bromopirimidina menos aromática, conforme foi verificado na secção 9.14.1, pode tornar mais favoráveis as interações aromáticas nos dímeros sobrepostos da 2-bromopirimidina, o que está de acordo com o estudo de Bloom e Wheeler [58].

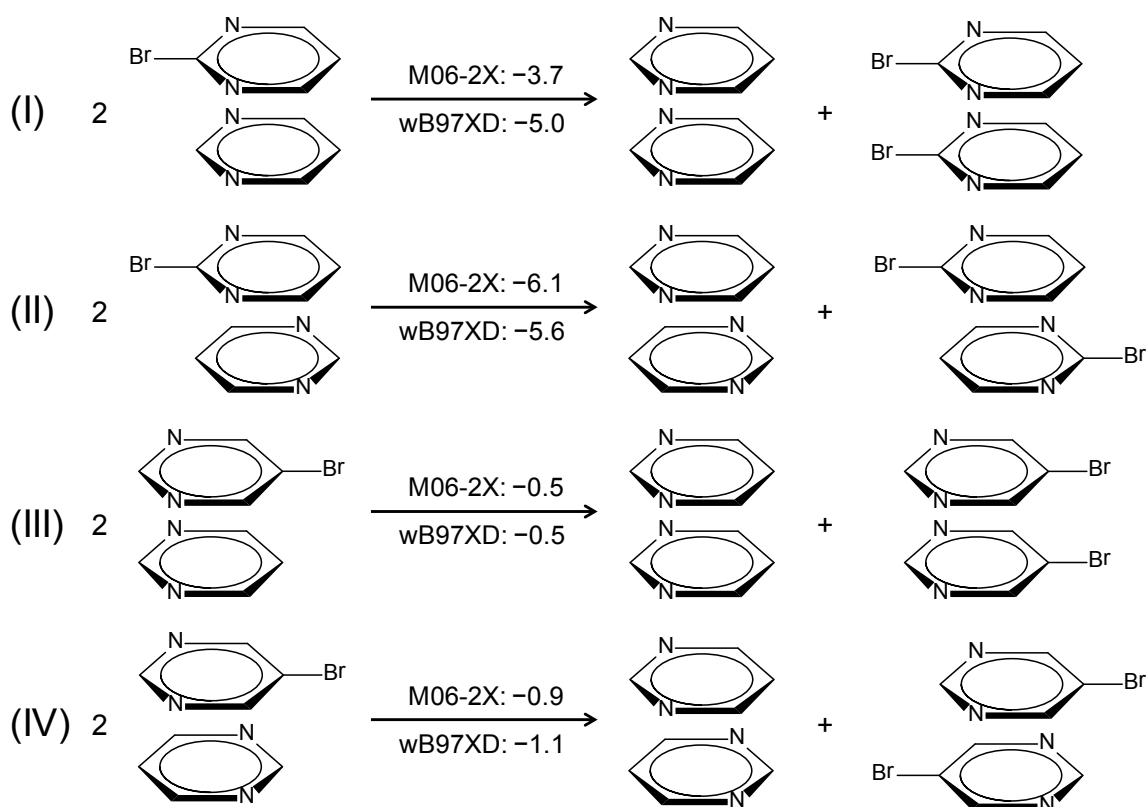


Figura 9.48. Reações homodesmóticas e correspondentes energias eletrónicas de reação, usadas para analisar os efeitos substituintes nas energias de dimerização da 2- e 5-bromopirimidinas.

Referências

- [1] D. Lipkind, J.S. Chickos, *Struct. Chem.* 20 (2009) 49–58.
- [2] J.B. Pedley, *Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds*, Thermodynamics Research Center, College Station, Texas, 1994.
- [3] C.F.R.A.C. Lima, L.R. Gomes, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 10598–10603.
- [4] A.F.L.O.M. Santos, M.A.V. Ribeiro da Silva, *J. Phys. Chem. B* 115 (2011) 4939–4948.
- [5] W.H.E. Schwarz, H. Schmidbaur, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 4470 – 4479.
- [6] P.J. Krueger, *Can. J. Chem.* 45 (1967) 2135–2141.
- [7] S.G. Estácio, P.C. Couto, B.J.C. Cabral, M.E.M. Piedade, J.A.M. Simões, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 10834–10843.
- [8] C.F. Matta, J. Hernandez-Trujillo, T.-H. Tang, R.F.W. Bader *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 1940–1951.
- [9] R.F.W. Bader *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 10391–10396.
- [10] S. Grimme, C. Muck-Lichtenfeld, G. Erker, G. Kehr, H. Wang, H. Beckers, H. Willner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 2592 –2595.
- [11] D.R. Borst, J.R. Roscioli, D.W. Pratt, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 4022–4027.
- [12] M.I. Fernández, J.M. Oliva, X.L. Armesto, M. Canle L., J.A. Santaballa, *Chemical Physics Letters* 426 (2006) 290–295.
- [13] E.N. Baker, R.E. Hubbard, *Prog Biophys. Molec. Biol.* 44 (1984) 97–179.
- [14] Y. Wang, J.I.-C. Wu, Q. Li, P.v.R. Schleyer, *Org. Lett.* 12 (2010) 4824–4827.
- [15] S.T. Howard, T.M. Krygowski, *Can. J. Chem.* 75 (1997) 1174–1181.
- [16] M. Palusiak, T.M. Krygowski, *Chem. Eur. J.* 13 (2007) 7996–8006.
- [17] A. Mohajeri, A. Ashrafi, *Chem. Phys. Lett.* 458 (2008) 378–383.
- [18] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, University of Virginia Charlottesville, Virginia, 2007 (Capítulo 8).
- [19] N.C. Handy, P.E. Maslen, R.D. Amos, J.S. Andrews, C.W. Murray, G.J. Laming, *Chem. Phys. Lett.* 197 (1992) 506–515.
- [20] S. Shaik, A. Shurki, D. Danovich, P.C. Hiberty, *THEOCHEM* 398–399 (1997) 155–167.
- [21] S. Shaik, A. Shurki, D. Danovich, P.C. Hiberty, *Chem. Rev.* 101 (2001) 1501–1539.
- [22] P.C. Hiberty, S. Shaik, *Theor. Chem. Acc.* 114 (2005) 169–181.
- [23] P.C. Hiberty, S. Shaik, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 224–231.
- [24] M.J. Robey e E.W. Schlag, *J. Chem. Phys.* 67 (1977) 2775–2781.
- [25] D.M.S. Esquivel, M.S. de Giambiagi, M. Giambiagi, S. Makler, *Chem. Phys. Lett.*, 64 (1979) 131–138.
- [26] K. Jug, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1344–1348.
- [27] K.B. Wiberg, D. Nakaji, C.M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4178–4190.
- [28] K. Jug, A.M. Koster, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 6772–6777.
- [29] C.W. Bird, *Tetrahedron* 52 (1992) 9945–9952.
- [30] Y. Anusooya, A. Chakrabarti, S.K. Pati, S. Ramasesha, *Int. J. Quant. Chem.* 70 (1998) 503–513.
- [31] M. Giambiagi, M. Segre de Giambiagi, C.D. dos Santos Silva; A. Paiva de Figueiredo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2 (2000) 3381–3392.
- [32] M. Mandado, N. Otero, R.A. Mosquera, *Tetrahedron* 62 (2006) 12204–12210.
- [33] M. Mandado, M.J. González-Moa, R.A. Mosquera, *J. Comput. Chem.* 28 (2007) 127–136.
- [34] A. Stanger, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 2281–2288.
- [35] L.D. Hatherley, R.D. Brown, P.D. Godfrey, A.P. Pierlot, W. Caminati, D. Damiani, S. Melandri, L.B. Favero, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 46–51.
- [36] R. Sanchez, B.M. Giuliano, S. Melandri, L.B. Favero, W. Caminati, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 6287–6290.
- [37] B.M. Giuliano, V. Feyer, K.C. Prince, M. Coreno, L. Evangelisti, S. Melandri, W. Caminati, *J. Phys. Chem. A* 114 (2010) 12725–12730.
- [38] R.D. Brown, P.D. Godfrey, D. McNaughton, A.P. Pierlot, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 2308–2310.
- [39] V. Feyer, O. Plekan, R. Richter, M. Coreno, G. Vall-Ilosera, K.C. Prince, A.B. Trofimov, I.L. Zaytseva, T.E. Moskovskaya, E.V. Gromov, J. Schirmer, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 5736–5742.
- [40] L. Lapinski, I. Reva, M.J. Nowak, R. Fausto, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 9676–9684.
- [41] R.D. Brown, P.D. Godfrey, D. McNaughton, A.P. Pierlot, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2329–2330.

- [42] M.Y. Choi, R.E. Miller, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 2475–2479.
- [43] O.V. Dorofeeva, N. Vogt, *J. Chem. Eng. Data* 54 (2009) 1348–1352.
- [44] M. Nabavian, R. Sabbah, R. Chastel, M. Laffitte, *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.* 74 (1977) 115–126.
- [45] G. Bardi, L. Bencivenni, D. Ferro, B. Martini, S. Nunziante Cesaro, R. Teghil, *Thermochim. Acta* 40 (1980) 275–282.
- [46] B. Brunetti, V. Piacente, G. Portalone, *J. Chem. Eng. Data* 45 (2000) 242–246.
- [47] P. Szterner, M. Kaminski, A. Zielenkiewicz, *J. Chem. Thermodyn.* 34 (2002) 1005–1012.
- [48] W. Zielenkiewicz, P. Szterner, *J. Chem. Eng. Data* 50 (2005) 1139–1143.
- [49] F.-F. Wang, D.-X. Zhao, Z.-Z. Yang, *Chem. Phys.* 360 (2009) 141–149.
- [50] S.M. Bachrach, M.W. Dzierlenga, *J. Phys. Chem. A* 115 (2011) 5674–5683.
- [51] D.C. Rohrer, M. Sundaralingam, *Acta Cryst. B* 26 (1970) 546–553.
- [52] R.F. Stewart, L.H. Jensen, *Acta Crystallogr.* 23 (1967) 1102–1105.
- [53] K.N. Jarzemska, M. Kubsik, R. Kamiński, K. Woźniak, P.M. Dominiak *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 2508–2524.
- [54] E.V. Anslyn, D.A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, Edição Ilustrada, University Science Books, Sausalito, California, USA, 2005 (Cap. 3).
- [55] G. Gilli, P. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*, International Union of Crystallography Monographs on Crystallography, Vol. 23, Oxford University Press, Oxford, 2009.
- [56] A. Jezierska-Mazzarello, J.J. Panek, H. Szatyzowicz, T.M. Krygowski, *J. Phys. Chem. A* 116 (2012) 460–475.
- [57] S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 3430–3434.
- [58] J.W.G. Bloom, S.E. Wheeler, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 7847–7849.
- [59] S.E. Wheeler, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 10854–10855
- [60] S.E. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 10262–10274
- [61] J.W.G. Bloom, R.K. Raju, S.E. Wheeler, *J. Chem. Theory Comput.* 8 (2012) 3167–3174.
- [62] A.B. Teplitsky, K. Yanson, O.T. Glukhova, A. Zielenkiewicz, W. Zielenkiewicz, K.L. Wierchowski, *Biophysical Chemistry* 11 (1980) 17–21.
- [63] A. Imamura, K. Takahashi, S. Murata, M. Sakiyama, *J. Chem. Thermodynamics* 21 (1989) 231–246.
- [64] L.M.P.F. Amaral, M.A.V. Ribeiro da Silva, *J. Chem. Thermodynamics* 48 (2012) 65–69.
- [65] S. Murata, M. Sakiyama, S. Seki, *J. Chem. Thermodynamics* 14 (1982) 707–721.
- [66] K. Yanson, A.-B. Teplitsky, L.F. Sukhodub, *Biopolymers* 18 (1979) 1149–1170.
- [67] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.J.S. Monte, *Thermochim. Acta* 171 (1990) 169–183.
- [68] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.J.S. Monte, L.M.N.B.F. Santos, *J. Chem. Thermodyn.* 38 (2006) 778–787.
- [69] L.M.N.B.F. Santos, L.M.S.S. Lima, C.F.R.A.C. Lima, F.D. Magalhães, M.C. Torres, B. Schröder, M.A.V. Ribeiro da Silva, *J. Chem. Thermodynamics* 43 (2011) 834–843.
- [70] A. Banerjee, J.K. Dattagupta, W. Saenger, A. Rabczenko, *Acta Cryst. B* 33 (1977) 90–94.
- [71] C.B. Theissling, N.M.M. Nibbering, M.J. Cook, S. El-Abbady, A.R. Katritzky, 21 (1977) 1777–1778.
- [72] M.J. Nowak, L. Lapinski, H. Rostkowska, A. Les, L. Adamowicz, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 7406–7414.
- [73] S. Melandri, L. Evangelisti, A. Maris, W. Caminati, B.M. Giuliano, V. Feyrer, K.C. Prince, M. Coreno, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 10269–10271.
- [74] B.R. Renfold, *Acta Crystallogr.* 6 (1953) 707–713.
- [75] U.H. Ohms, H. Guth, A. Kutoglu, C. Scherlinger *Acta Crystallogr. B* 38 (1982) 831–834.
- [76] J.N. Low, A. Quesada, A. Marchal, M. Melguizo, M. Nogueras, C. Glidewell, *Acta Cryst. C* 58 (2002) o289–o294.
- [77] C. Glidewell, J.N. Low, M. Melguizo, A. Quesada *Acta Cryst. C* 59 (2003) o202–o204.
- [78] A.R.R.P. Almeida, M.J.S. Monte, *J. Chem. Thermodynamics* 53 (2012) 100–107.
- [79] A.R.R.P. Almeida, M.J.S. Monte, *J. Chem. Thermodynamics* 44 (2012) 163–168.
- [80] A.R.R.P. Almeida, M.J.S. Monte, *J. Chem. Eng. Data* 55 (2010) 3507–3512
- [81] A.R.R.P. Almeida, M.J.S. Monte, *J. Chem. Eng. Data* 55 (2010) 5230–5236
- [82] A.R.R.P. Almeida, M.A.R. Matos, M.J.S. Monte, V.M.F. Morais, *J. Chem. Thermodynamics* 47 (2012) 81–89.
- [83] M.A.V. Ribeiro da Silva, L.M.P.F. Amaral, J.R.B. Gomes, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 792–799.
- [84] S.E. Wheeler, K.N. Houk, P.v.R. Schleyer, W.D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 2547–2560.

- [85] C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, A. Melo, L.R. Gomes, J.N. Low, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. A* 115 (2010) 11876–11888.
- [86] C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, B. Schröder, L.R. Gomes, J.N. Low, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. B* 116 (2012) 3557–3570.
- [87] C.F.R.A.C. Lima, J.C.S. Costa, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. A* 115 (2011) 9249–9258.
- [88] J.C.S. Costa, C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, L.R. Gomes, L.M.N.B.F. Santos, *J. Chem. Thermodynamics* 43 (2011) 133–139.
- [89] J. Pfaendtner, X. Yu, L.J. Broadbelt, *Theor. Chem. Account* 118 (2007) 881–898.
- [90] C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 5061–5084.
- [91] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932) 3570–3582.
- [92] A.L. Allred, *J. Inorg. Nuc. Chem.* 17 (1961) 215–221.
- [93] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.A.R. Matos, L.M.P.F. Amaral, *J. Chem. Thermodyn.* 29 (1997) 1545–1551.
- [94] D.F.R. Gilson, *J. Chem. Educ.* 69 (1992) 23–25.
- [95] S.J. Irudayam, R.H. Henchman, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 5871–5884.
- [96] D.A. Beshnova, A.O. Lantushenko, D.B. Davies, M.P. Evstigneev, *J. Chem. Phys.* 130 (2009) 165105.
- [97] C.F.R.A.C. Lima, J.C.S. Costa, H. Tavares, A.M.S. Silva, L.M.N.B.F. Santos, Comunicação pessoal (2013).
- [98] M.A.V. Ribeiro da Silva, A.F.L.O.M. Santos, J.R.B. Gomes, M.V. Roux, M. Temprado, P. Jiménez, R. Notario, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 11042–11050.
- [99] J.C.S. Costa, C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, L.R. Gomes, L.M.N.B.F. Santos, *J. Chem. Thermodyn.* 43 (2011) 133–139.
- [100] J.C.S. Costa, C.F.R.A.C. Lima, L.R. Gomes, B. Schroder, L.M.N.B.F. Santos, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 23543–23551.
- [101] R.J. Staples, V. Lee, Z. Kristallogr. NCS 222 (2007) 227–228.
- [102] T.C. Dinadayalane, J. Leszczynski, *Struct. Chem.* 20 (2009) 11–20.
- [103] M. Pitonak, P. Neogady, J. Rexac, P. Jurecka, M. Urban, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* 4 (2008) 1829–1834.
- [104] F. Cozzi, M. Cinquini, R. Annunziata, J.S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 5330–5331.
- [105] F. Cozzi, J.S. Siegel, *Pure Appl. Chem.* 67 (1995) 683–689.
- [106] F. Cozzi, R. Annunziata, M. Benaglia, K.K. Baldrige, G. Aguirre, J. Estrada, Y. Sritana-Anant, J.S. Siegel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 2686–2694.
- [107] F. Cozzi, J.S. Siegel, *Pure Appl. Chem.* 67 (1995) 683–689.
- [108] C. A. Hunter, J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5525–5534.
- [109] S.L. Cockroft, C.A. Hunter, K.R. Lawson, J. Perkins, C. Urch, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 8594–8595.
- [110] S.L. Cockroft, C.A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 172–188.
- [111] S.L. Cockroft, C.A. Hunter, K.R. Lawson, J. Perkins, C. Urch, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 8594–8595.
- [112] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 8377–8379.
- [113] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 10200–10207.
- [114] M.O. Sinnokrot, C.D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 7690–7697.
- [115] C.F.R.A.C. Lima, M.A.A. Rocha, L.R. Gomes, J.N. Low, A.M.S. Silva, L.M.N.B.F. Santos, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 8934–8943.

10. CONCLUSÕES FINAIS

10. Conclusões Finais.

Através da relação entre as propriedades termoquímicas obtidas experimentalmente e as propriedades estruturais, energéticas, magnéticas e eletrónicas calculadas computacionalmente foi possível compreender a aromaticidade, as pontes de hidrogénio, o tautomerismo e as interações não-covalentes de derivados da pirimidina, em particular, e das moléculas, em geral. Desta forma, foi possível tirar as seguintes conclusões gerais:

- Maior conjugação entre substituintes resulta em menor aromaticidade de acordo com critérios magnéticos e eletrónicos, mas maior aromaticidade de acordo com critérios geométricos.
- Não existem pontes de hidrogénio entre os átomos de hidrogénio de grupos funcionais e os átomos de azoto do anel em posição adjacente. Isto deve-se a um ângulo $X-H \cdots N_{\text{anel}}$ desfavorável.
- Quando se comparam os efeitos eletrónicos nos derivados da pirimidina com efeitos eletrónicos equivalentes em derivados da piridina, é possível verificar uma instabilização entálpica para a substituição em posição dois do anel da pirimidina. Esta instabilização deve-se ao enfraquecimento do efeito anomérico no plano do anel da pirimidina ($n_N \rightarrow \sigma^*(C-N)$).
- O equilíbrio *ceto-enol* neste tipo de compostos depende da capacidade dos substituintes do anel estabilizarem o fragmento amida da forma cetónica através de grupos atraidores de eletrões. As conclusões obtidas na análise destes sistemas permitem compreender a preferência tautomérica em bases nucleicas derivadas da pirimidina.
- A entalpia de hidrogenação do uracilo, no estado gasoso, permitiu verificar que este composto possui algum carácter aromático. Este carácter foi explicado em termos da contribuição das estruturas de ressonância zwitteriónicas, que são favorecidas em meios mais polares e com possibilidade de formação de pontes de hidrogénio.
- Através da relação entre entalpias de sublimação obtidas experimentalmente e energias de dimerização calculadas computacionalmente, foi possível reunir vários exemplos de compostos menos aromáticos que possuem interações $\pi \cdots \pi$ mais fortes.

- Quando se comparam as entropias de sublimação de dois isómeros, é possível verificar que o isómero mais simétrico e com uma barreira para a rotação interna dos substituintes mais elevada possui uma entropia de sublimação menor.

Anexo I. Entalpias de Formação, no Estado Gasoso, de compostos auxiliares.

Na tabela Al.1, são apresentadas as entalpias molares de formação padrão de vários compostos, no estado gasoso, usadas no cálculo de entalpias de reações hipotéticas, durante a discussão dos resultados (capítulo 9).

Tabela Al.1 Entalpias molares de formação padrão, no estado gasoso, a $T = 298.15$ K.

Composto	$\Delta_f H_m^\circ(g)$ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Benzeno [1]	82.6 ± 0.7
Tolueno [1]	50.5 ± 0.5
Anilina [1]	87.1 ± 1.1
Piridina [1]	140.4 ± 0.7
Fenol [1]	-96.4 ± 0.7
Metoxibenzeno [1]	-67.9 ± 0.8
Clorobenzeno [1]	52.0 ± 1.3
Pirimidina [2]	187.6 ± 2.2
C [3]	716.67
H [3]	218.00
N [3]	472.68
Cl [3]	121.3
S [3]	277.17
2-Aminopiridina [1]	118.1 ± 1.1
3-Aminopiridina [1]	144.2 ± 1.6
4-Aminopiridina [1]	129.9 ± 1.4
2-Metilpiridina [1]	99.2 ± 0.7
4-Metilpiridina [1]	104.0 ± 0.9
2-Hidroxipiridina [1]	-79.7 ± 1.3
4-Hidroxipiridina [1]	-40.8 ± 2.1
2-Metoxipiridina [4]	-42.7 ± 1.9
4-Metoxipiridina [4]	-18.2 ± 1.8
2-Cloropiridina [5]	104.5 ± 1.8
1,3-Ciclohexadieno [1]	106.3 ± 0.9
Ciclohexeno [1]	-4.9 ± 0.6
Ciclohexano [1]	-123.3 ± 0.8
Eteno [1]	52.5 ± 0.3
Etano [1]	-83.8 ± 0.3
..../../..

../..

2-Bromopiridina [6]	160.4 ± 2.1
3-Bromopiridina [6]	167.1 ± 2.1

Referências

- [1] J.B. Pedley, Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds, Thermodynamics Research Center, College Station, Texas, 1994.
- [2] D. Lipkind, J.S. Chickos, Struct. Chem. 20 (2009) 49–58.
- [3] J.D. Cox, D.D. Wagman, V.A. Medvedev, (Eds.) CODATA Key Values for Thermodynamics, Hemisphere, New York, 1989.
- [4] L.M.P.F. Amaral, M.A.V. Ribeiro da Silva, J. Chem. Thermodynamics 48 (2012) 65–69.
- [5] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.A.R. Matos, L.M.P.F. Amaral, J. Chem. Thermodynamics 29 (1997) 1535-1543.
- [6] M.A.V. Ribeiro da Silva, M.A.R. Matos, L.M.P.F. Amaral, J. Chem. Thermodyn. 29 (1997) 1545–1551.

Anexo II. Unidades.

AII.1. Unidades fundamentais.

Neste trabalho usou-se o Sistema Internacional de Unidades (SI). As unidades fundamentais do SI utilizadas, assim como os seus símbolos e grandezas a que se referem, encontram-se definidas na tabela AII.1.

Tabela AII.1. Unidades fundamentais do Sistema Internacional, respetivos símbolos e grandezas.

Grandeza	Unidade SI	Símbolo
Comprimento	metro	m
massa	quilograma	kg
tempo	segundo	s
temperatura	kelvin	K
quantidade de substância	mole	mol

AII.2. Unidades derivadas.

As unidades derivadas são unidades que podem ser expressas a partir das unidades de base, através dos símbolos matemáticos de multiplicação e de divisão. Algumas unidades derivadas possuem nomes e símbolos especiais. Essas unidades, assim como os seus símbolos e grandezas a que se referem, encontram-se definidas na tabela AII.2.

Tabela AII.2. Unidades derivadas do SI e respetivos símbolos e grandezas.

Grandeza	Unidade derivada do SI	Símbolo	Expressão em unidades de base SI
Pressão	Pascal	Pa	$\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
Energia	Joule	J	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$

AII.3. Conversões.

Os valores de temperatura expressos em graus Celsius ($\theta / ^\circ\text{C}$) foram convertidos para Kelvin (T / K) através da relação:

$$T / \text{K} = (\theta / ^\circ\text{C}) + 273.15$$

Os valores de energia em hartree foram convertidos em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ sabendo que 1 hartree corresponde a $2625.49963 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.